

ZUR NOSOLOGIE DES IMMUNOZYTOMS

Wolfgang Enne

München 1982



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Abteilung,
Städtisches Krankenhaus München-Schwabing
Direktor: Prof. Dr. med. H. Begemann

Zur Nosologie des Immunozytoms

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wolfgang Enne
München
1982

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Begemann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 1.7.82

Herrn Prof. Dr. H. Begemann danke ich für die
Überlassung des Themas, Herrn Privatdozent
Dr. H. Theml für unermüdlichen Rat und Hilfe



Meinen Eltern gewidmet

W. Enne

INHALTSVERZEICHNIS

A	<u>Einleitung</u>	1
B	<u>Material und Methoden</u>	7
	1. Patientengut	7
	2. Diagnose-Kriterien	7
	3. Definition des Krankheitsbeginnes und der Beobachtungsdauer	7
	4. Laboruntersuchungen	8
	5. Histologische und zytologische Diagnostik	11
C	<u>Ergebnisse</u>	15
	1. Geschlechtsverteilung	15
	2. Altersverteilung	16
	3. Anamnestische Angaben	19
	4. Klinische und bioptische Befunde	22
	a) Lymphknotenschwellungen	22
	b) Milzbefund	25
	c) Befall nicht-lymphatischer Organe	26
	d) Knochenmarkbefall	27
	e) Leberbefall	29
	f) Histologische Subklassifizierung	31
	g) Immunhistologische Befunde	34
	h) Definition des Ausbreitungsstadiums nach der Ann-Abor-Einteilung	36
	5. Laborbefunde bei Diagnosestellung	39
	a) Lymphatische Zellen des Blutes	39
	b) Erythrozytenwerte	46
	c) Thrombozytenwerte	47
	d) Verhalten der Immunglobulinwerte	47
	e) Spezielle Analyse der Paraproteinämien	49
	6. Stadieneinteilung nach dem Schema von Rai	50
	7. Entwicklung der Krankheitsparameter, Therapieeinflüsse	54
	a) Lymphozytenzahlen im Verlauf	54
	b) Entwicklung der Knochenmarksinfiltration im Krankheitsverlauf	56

c)	Wachstum und Ausbreitung in lymphatischen und extralymphatischen Organen während des Krankheitsverlaufes	58
d)	Beeinträchtigung der Hämatopoese im Krankheitsverlauf	60
e)	Verhalten der Immunglobulinwerte im Krankheitsverlauf	62
f)	Verlaufskomplikationen und Zweitkrankheiten	65
g)	Einfluß von Therapiemaßnahmen auf den Krankheitsverlauf	66
h)	Todesursachen	70
8.	Überlebenszeit und statistische Korrelation zu klinischen Parametern	73
a)	Überlebensverhalten des Gesamtkollektivs	74
b)	Überlebensverhalten im Vergleich mit anderen Immunozytom-Studien und verwandten Entitäten	76
c)	Überlebenswahrscheinlichkeit und klinischer Manifestationstyp	77
d)	Überlebenswahrscheinlichkeit nach dem histologischen Subtyp	77
e)	Überlebenswahrscheinlichkeit in Korrelation zum Rai-Stadium	80
f)	Überlebensverhalten in Korrelation zur Lymphozytenverdoppelungszeit	82
g)	Überlebensverhalten von paraprotein-sezierenden Fällen in Korrelation zu den asekretorischen	84
9.	Tabellarische Darstellung der klinischen Parameter und des Verlaufs aller Fälle	86
A	Anamnestische Angaben, Symptome und Organbefunde	89
B	Rotes und weißes Blutbild, Immunglobuline im Serum	91

C	Organ-Histologie und -Zytologie, Serum-Antikörperreaktionen	93
D	Therapie und Verlauf	95
10.	Kombinationsformen verschiedener Krankheitsparameter	100
D	<u>Kasuistische Darstellung der extranodalen und milzdominanten Erkrankungsfälle</u>	103
E	<u>Diskussion</u>	210
	Versuch einer nosologischen Definition	210
a)	Das Immunozytom ist eine ätiologisch nicht erklärbare Erkrankung des Immunzellsystems	210
b)	Die Erkrankung weist eine breite Altersverteilung und Prävalenz männlicher Erkrankungsfälle auf	212
c)	Das pathognomonische Zellsubstrat des Immunozytoms ist monoklonaler Natur	213
d)	Das lymphatische Proliferationsverhalten des Immunozytoms ist exponentiell	214
e)	Das Ausbreitungsverhalten spricht für eine Generalisation über zirkulierende pathologische Zellen	215
f)	Die klinischen Ausprägungsformen stellen konstante Charakteristika dar, die eigene Subentitäten begründen	218
g)	Unterschiede und Verlaufsvergleiche zwischen paraproteinämischen und nicht-paraproteinämischen Krankheitsausprägungen	220
h)	Übergänge und Wechsel im Sekretionsverhalten des Paraproteins sind möglich	223
i)	Der pathologischen B-Zellexpansion geht eine Phthase in der polyklonalen Immunglobulinsekretion parallel	223
	Vergleich der verschiedenen Typen des Immunozytoms und Korrelation mit bisher beschriebenen Krankheitsbildern	226
a)	Der lymphoplasmozytoid-lymphonodöse-asekretorische Verlaufstyp	226

b)	Der lymphoplasmozytoide-lymphonodöse- sekretorische Verlaufstyp	227
c)	Der polymorphzellige-lymphonodöse- asekretorische Verlaufstyp	235
d)	Die milzdominanten Immunozytome	236
e)	Die extranodalen Immunozytome	241
G	<u>Literaturverzeichnis</u>	253
H	<u>Abbildungsverzeichnis und Tabellen</u>	267

A. Einleitung

Wohl kaum ein Teilgebiet der Hämatologie stellte sich in der Vergangenheit für den nicht-spezialisierten Internisten in einer vergleichbar unzugänglichen Vielfalt dar wie die malignen Lymphknotentumoren. Dies war im wesentlichen der Tatsache zu schulden, daß systematische Einteilungen dieser Krankheiten lange Zeit vorwiegend nur nach histologisch-morphologischen Gesichtspunkten erfolgten und damit den Unschärfen subjektiver Betrachtungen unterworfen waren. Die allgemein anerkannte, grundsätzliche Unterscheidung zwischen Hodgkin- und sogenannten Non-Hodgkin-Lymphomen ist in ihrer Beschränkung auf eine lediglich negative Abgrenzung Ausdruck der bestehenden Unsicherheit gewesen. Bezüglich der Non-Hodgkin-Lymphome herrschte zeitweise ein verwirrendes Nebeneinander, vielfältiger, z. T. nur schwer vergleichbarer Nomenklaturen. Die im deutschen Sprachraum bis in die 70er Jahre am weitesten verbreitete Einteilung unterschied im wesentlichen rein morphologisch-descriptiv sechs eigenständig definierte Krankheiten: Chronisch lymphatische Leukämie (Virchow 1863 (114)), Plasmozytom (Rustizky 1845 (87), Kahler 1889 (54), lymphozytisches Lymphosarkom (Kundrat 1893 (61)), großfollikuläres Lymphoblastom (Brill 1925 (22), Symmers 1927 (100), Makroglobulinämie Waldenström (Waldenström 1944 und 1958 (115 , 116), lymphoblastisches Lymphosarkom sowie das Retikulumsarkom (Roulet 1930 (85)). Stark divergierende klinische Erscheinungsformen innerhalb einzelner vorgegeblicher Entitäten, hatten eine weitere Aufsplitterung dieser Einteilung in phänomenologische Subformen zufolge, was zu einer zunehmenden Unübersichtlichkeit beitrug.

Die Erkenntnis der Existenz zweier funktionell verschiedener lymphatischer Populationen auch beim Menschen - der B- und T-Lymphozyten - bedeutete einen entscheidenden

Anstoß zu einer Neuordnung der lymphatischen Erkrankungen nach funktionellen Kriterien. Heute ist gesichert, daß sich die Lymphozyten über eine lymphatische Stammzelle wie die übrigen Zellen der Hämatopoese von einer pluripotenten undeterminierten Stammzelle ableiten lassen. Aus dieser gemeinsamen lymphatischen Stammzelle entwickelt sich eine vom Thymus geprägte Zellreihe, die funktionell einerseits die zellgebundenen Immunreaktionen trägt und überdies in einem komplizierten Zusammenspiel als Helfer- oder Suppressor-Zellen oder über die Freisetzung mitogener Faktoren, die humorale Immunantwort mitträgt. Eine wesentliche Charakterisierungsmöglichkeit dieser T-Zellen stellt ihre Fähigkeit dar, mit Schafs-Erythrozyten in vitro Rosetten zu bilden.

Die zweite Reihe stellen Lymphozyten, die sich vom lymphatischen Darmorgan (im Tierexperiment der Bursa fabricii) bzw. dem Knochenmark ableiten und dementsprechend als B-Lymphozyten bezeichnet werden. Sie sind durch die Produktion und Sekretion humoraler Antikörper in ihren Endzellen immunologisch wirksam und lassen sich durch bestimmte Eigenschaften der Zellmembran charakterisieren (C_3 - und Fc-Rezeptoren, membranständige Immunglobuline).

Im angloamerikanischen Sprachraum basiert die Klassifikation maligner Lymphome nach Lukes und Collins (64) auf diesem dichotomen Entwicklungssystem. Sie hat dort neben der von Rappaport (1956 und 1966) (83), die alle Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) nach dem Kriterium nodulären oder diffusen Wachstums bzw. dem Grad der zellulären Differenzierung unterscheidet, die weiteste Verbreitung gefunden.

Im deutschen Sprachraum beförderten vor allem die Studien der Arbeitsgruppe um Lennert/Kiel (63) ein neues Verständnis der malignen Non-Hodgkin-Lymphome.

Ausgehend von elektronenmikroskopischen Untersuchungen und Immunglobulinanalysen von Gewebshomogenaten sogenannter Retikulumzellsarkome (Stein 1973 (98)) konnte nach-

gewiesen werden, daß ein Teil dieser Tumoren eindeutig B-Zellcharakteristika aufweist, also die ursprünglichen Retikulumzellsarkome heterogener Natur sind. Im Jahr 1972 legte die Arbeitsgruppe erstmals ein Konzept zur Einteilung der B-Zell-Lymphome vor (40), die im weiteren zur sogenannten Kieler Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome ausgebaut wurde (Abb. 1).

Maligne Lymphome (M. L.) von niedrigem Malignitätsgrad:

1. M. L. lymphozytisch
 - a) B-CLL (chronisch lymphatische Leukämie)
 - b) T-CLL
 - c) Prolymphozytäre Leukämie
 - d) Haarzell-Leukämie
 - e) Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom
 - f) T-Zonen Lymphom
2. M. L. lymphoplasmozytisch/-zytoid (Immunozytom)
3. M. L. plasmazytisch (Plasmazytom)
4. M. L. zentrozytisch (Zentrozytom)
5. M. L. zentroblastisch-zentrozytisch

Maligne Lymphome von hohem Malignitätsgrad:

1. M. L. zentroblastisch
2. M. L. lymphoblastisch
 - a) Burkitt-Typ
 - b) "convoluted cell"-Typ (Saure Phosphatase-Typ)
 - c) unklassifiziert
3. M. L. immunoblastisch

Abb. 1: Kiel-Klassifikation maligner Non-Hodgkin-Lymphome

Als neue und - wie sich in den letzten Jahren erwies - nicht zuletzt wegen seiner zahlenmäßigen Häufigkeit - besonders interessante Entität wurde hierin unter den niedriggradig malignen Lymphomen das sogenannte Immunozytom eingeführt:

1973 berichteten Stein et al. (99) über Lymphome, die klinisch wie eine chronische Lymphadenose imponierten, jedoch zum Teil atypische Lymphozyten aufwiesen. Bei der rein morphologischen Analyse dieser kleinzelligen Lymphome, die ohne Paraprotein im Serum einhergingen, stieß man auf Bilder, die in der Zellzusammensetzung ähnlich oder identisch mit der des Morbus Waldenström-Lymphknotens waren. Es handelte sich um gemischte Proliferationen von kleinen Lymphozyten, lymphatischen Zellen, die ein deutlich weiteres Zytoplasma aufwiesen (plasmozytoide Zellen), und/oder typischen tiefbasophilen Plasmazellen. Elektronenmikroskopisch fanden sich neben "asekretorischen Lymphozyten" lymphatische Zellformen mit rauhem Ergastroplasma; Gewebsbasophile waren ebenso vermehrt. In der Eiweißanalyse von Lymphknotengewebe solcher Fälle ergab sich eine Erhöhung des IgM-Gehalts bis auf das 50-fache normaler Lymphknoten. Es konnte gezeigt werden, daß man es mit intrazytoplasmatisch angehäuften Immunglobulin monoklonaler Abkunft zu tun hatte. In Dreiviertel der Fälle handelte es sich um IgM, bei den übrigen um Immunglobuline der Klassen IgG und IgA. Ein Teil der Zellen wies überdies globuläre PAS-positive Einschlüsse auf, die bereits Kim et al. (57) als Korrelat intrazellulärer Immunglobuline gedeutet hatten.

Ebenso ließ sich an den Membranen derartiger Zellelemente zeigen, was Preud'homme und Seligmann 1972 (81) für den Morbus Waldenström gefordert hatten: Die Lymphozyten und die plasmozytoiden Zellen trugen das gleiche Immunglobulin (meist IgM-kappa) an der Oberfläche; überdies enthielten die plasmozytoiden Zellen das Immunglobulin auch intrazytoplasmatisch. Daraus ließ sich schließen, daß die Zell-

proliferation monoklonal war. Es handelte sich also um Krankheitsbilder, die Stein et al. als "makroglobulinbildende chronische lymphatische Leukämie ohne Makroglobulinämie" (99) bezeichnete. Das Fehlen einer Sekretion des pathologischen Immunglobulins in das Blut wurde auf eine Störung der Pentamerisierung dieses Makromoleküls, die Voraussetzung für Sekretion ist, zurückgeführt (53). Von der Zellzusammensetzung her unterschied die Arbeitsgruppe um Lennert drei Varianten dieses Lymphoms: Den lymphoplasmozytoiden Typ (63 % aller Fälle), den polymorphen Typ (25 %) der neben Lymphozyten und plasmazytoiden Zellen kleine Keimzentrumzellen und große Immunoblasten enthält, sowie den lymphoplasmozytischen Typ (12 %), bei dem (wie beim typischen Morbus Waldenström) morphologisch voll ausgebildete Plasmazellen vorliegen. Der Terminus Immunozytom wurde wegen der potentiellen immunologischen Aktivität der neoplastisch entarteten Zellen gewählt.

Hinsichtlich der klinischen Ausprägung der Erkrankung wurden im weiteren 3 Varianten unterschieden: Eine lymphonodöse Form, eine splenomegale und eine Form mit extranodulären Manifestationen, die nach ihrer Hauptlokalisation als occulo-kutaner Typ bezeichnet wurde (95).

Ziel der vorliegenden Untersuchung an 50 nach unten beschriebenen Kriterien histopathologisch diagnostizierten, zum Großteil mehrere Jahre beobachteten Fällen von Immunozytomen ist einerseits die ausführliche Beschreibung ihrer klinischen Ausprägungsformen, der pathophysiologischen Auswirkungen und des Verlaufs, wobei ein besonderes Interesse auf dessen therapeutische Beeinflussung gerichtet ist.

Da es sich hier um ein bisher nicht ausführlich beschriebenes und kaum definiertes Krankheitsbild mit klinisch stark divergierenden Verlaufsformen handelt, wurde eine eingehende kasuistische Darstellungsform - besonders für die auffälligen Varianten des splenomegalen und extrano-

dalen Immunozytoms - gewählt. Darüber hinaus soll der Frage der klinischen Abgrenzbarkeit von verwandten Krankheitsbildern nachgegangen werden. Dies erfordert insbesondere einen Vergleich mit der chronischen Lymphadenose und den klassischen Beschreibungen der Makroglobulinämie Waldenström.

B. Material und Methoden

1. Patientengut:

Vorliegende Arbeit umfaßt die Darstellung und Analyse des Krankheitsverlaufes von 50 Patienten, die in der Zeit von 1971 bis 1979 an der I. Medizinischen Abteilung (Professor Begemann) des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing mit der Diagnose eines lymphoplasmozytoiden, lymphoplasmozytischen oder polymorphzelligen Immunozytoms in Behandlung waren. Die Aufnahme in die Untersuchung erfolgte unselektioniert. Als Zeitpunkt des Beobachtungsabschlusses bei noch lebenden Patienten wurde die Jahreswende 1979/80 gesetzt.

2. Diagnosekriterien:

Die Diagnose erfolgte histologisch aus Tumorgewebe (in der Regel Lymphknoten- oder/und Milzgewebe) meist durch zwei pathologische Institute (Path. Institut der Universität Kiel/Prof. Lennert; Path. Institut des Krankenhauses München-Schwabing/Prof. Langer), in Ausnahmen auch nur durch eines der beiden Institute. In Zweifelsfällen haben wir uns die Diagnose des Deutschen Lymphknotenregisters am Pathologischen Institut der Universität Kiel verbindlich gemacht. Wenn möglich oder notwendig, wurden zusätzliche histochemische oder/und immunzytologische Spezialtechniken (Professor Stein/Pathologisches Institut der Universität Kiel) verwandt, deren Beschreibung unten folgt.

3. Definition des Krankheitsbeginnes und der Beobachtungsdauer:

Um eine möglichst reelle Vorstellung von der Krankheitsdauer zu erhalten, wurden verschiedene Ansatzpunkte zur Beschreibung des verifizierten Krankheitsbeginnes gewählt:

- a) Sichere subjektive (z. B. Schmerzen infolge Milzvergrößerung) oder objektive (z. B. Lymphome) Krankheitszeichen vor endgültiger diagnostischer Gewebsgewinnung (= Datum anamnestischer Diagnosestellung DA).

- b) Bioptische Diagnosestellung durch histologische Untersuchung von Tumorgewebsproben (= Datum bioptischer Diagnosestellung DB). Diese Trennung erscheint notwendig, da zum einen - besonders bei Verläufen ohne größere Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens - häufig eine erhebliche Latenz zwischen dem Auftreten eines eindeutig pathologischen Befundes (z. B. Milzvergrößerung) und dessen histologische Analyse (nach Splenektomie) bestand, zum anderen die Originalpräparate zu auswärts erhobenen Vorbefunden die mit unseren histologischen Ergebnissen vereinbar waren, nicht in jedem Falle erhältlich waren.

Die Untersuchung des Krankheitsverlaufes dauerte bis zum Ausscheiden des Patienten durch Tod oder nicht mehr Erscheinen an der Klinik oder bis zur Jahreswende 1979/80. Die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeitskurven erfolgte nach der Sterbetafelmethode von Cutler und Ederer (29) unter freundlicher Unterstützung von Herrn Dipl.-Ing. Thieme/Institut für Informatik und Medizinische Datenverarbeitung der Universität München.

4. Laboruntersuchungen:

a) Routinelabordiagnostik:

Bei jedem Patienten wurden die in unserem Zentral- oder Abteilungslabor ausgeführten Routineuntersuchungen vorgenommen:

BKS mm n.W., Hb in g%, Erythrozyten pro mcl, Hb_E⁺ in pg, MCV in mcl, HKT in %, Leukozyten/mcl, Thrombozyten/mcl, Retikulozyten in Promille, Differentialblutbild, Creatinin in mg%, Harnstoff in mg%, Harnsäure in mg%, Natrium in mval/l, Kalium

⁺Aus technischen Gründen wird die mittlerweile auch von den Rechnern moderner Analyseautomaten verwendete Schreibweise mc für μ benutzt.

in mval/l, GOT in U/l, GPT in U/l, Gamma-GT in U/l, Gesamtbilirubin in mg%, AP in U/l, Cholinesterase in U/l, LDH in U/l, PZ in %, Triglyzeride in mg%, Cholesterin in mg%, Blutzucker in mg%, Serum-Fe in mcg%, Serum-Cu in mcg%, Gesamteiweiß in g% Serumelektrophorese, IgG, A, M in mg/100 ml.

In den kasuistischen bzw. tabellarischen Falldarstellungen werden folgende hämatologische und laborchemische Parameter grundsätzlich angeführt (mit Normalwerten in Klammern):

Blutbild und Differentialblutbild:

Hb (m. 16 ± 2 g%, w. 14 ± 2 g%), Erythrozyten (3,5 bis 5,5 Mio./mcl), Hb_E (28 - 32 pg), MCV (87 ± 5 mcl), Hkt (42 - 48 %), Leukozyten (4.000 - 9.000/mcl), Thrombozyten (150.000 - 300.000/mcl), Retikulozyten (7.000 - 15.000).

Differentialblutbild: Granulozyten (57 - 75 %), Lymphozyten (25 - 40 %), Monozyten (2 - 6 %).

(Nach Begemann, Praktische Hämatologie (8).

Serumelektrophorese und quantitative Immunglobulinverteilung: Gesamteiweiß im Serum (6,4 - 7,8 g%), Gamma-Globuline (12 - 19 rel.%), IgG (100 - 1800 mg/100 ml), IgA (90 - 450 mg/100 ml), IgM (60 - 280 mg/100 ml). (Standardbereich des Zentrallabors des Krankenhauses München-Schwabing).

Alle übrigen routinemäßig erhobenen Labordaten werden nur angeführt, wenn ihre pathologische Veränderung Ausdruck der Grunderkrankung oder für den Krankheitsverlauf von Bedeutung ist.

b) In der Regel durchgeführte Zusatzuntersuchungen:

1. Qualitative Immunelektrophorese:

Zur Diskriminierung unspezifischer Dysproteinämien von monoklonalen Gammopathien wurden am Institut für Klinische

Chemie/Klinikum Großhadern⁺ oder am Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Technischen Universität München⁺ immunoelektrophoretische Untersuchungen durchgeführt. In dem angewandten Verfahren wird auf derselben Agarplatte eine elektrophoretische Auftrennung kombiniert mit einer immunologischen Präzipitationsreaktion. Dabei reagiert das Probandenserum sowie ein normales Kontrollserum gegen polyvalentes Antihumanglobulin-Serum (AHS) vom Kaninchen.

2. Quantitative Immunelektrophorese:

Das Ausmaß einer Gammopathie bzw. eines humoralen Antikörpermangels wurde mittels radialer Immundiffusion nach Mancini bestimmt. Hierbei wurden monovalente Sera gegen die einzelnen Schwer- (Anti-Gamma-G, -A-, -M-Serum) und gegebenenfalls Leichtketten (Anti-Leichtkettenserum-Typ kappa und Typ lambda) verwendet.

In der gleichen Weise wurde 1:100 eingengter Urin mit Anti-Leichtkettensera vom Typ kappa und lambda zur Erfassung einer Bence-Jones-Proteinurie untersucht.

c) Autoimmun-Antikörper-Reaktionen:

Zur Erfassung auch diskreter autoimmunhämolytischer Prozesse wurde ein direkter und indirekter Coombs-Test zum Nachweis erythrozytär fixierter oder freier, inkompletter Antikörper bei der Blutbank des Krankenhauses München-Schwabing und bei unklarer Befundkonstellation an der Abteilung für Immunologie der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg⁺⁺ vorgenommen. Hier erfolgte auch bei Vor-

⁺⁺Wir danken Herrn Prof. Schubotho für die Durchführung der Untersuchung.

⁺Wir danken Herrn Prof. Dr. A. Fateh und Herrn Prof. Dr. A. Oberndorfer für die Durchführung der Untersuchungen.

liegen einer (durch die Haptoglobinbestimmung verifizierten) Hämolyse eine Bestimmung der Wärme- und Kälte-Agglutinin-Titer sowie der Kryoglobuline und erythrozytär fixierten Complements.

Die Überprüfung antimitochondrialer und antinukleärer Antikörper erfolgte im Immunfluoreszenzverfahren (Labor Prof. Dr. H. Thoennes/I. Med. Klinik der Universität München).

d) Bakteriologisch-serologische Diagnostik:

In der Regel wurden die Reaktionen auf Toxoplasmose, Listeriose, Zytomegalie und Brucellose durchgeführt. Die Diagnostik hinsichtlich einer Exposition gegen Epstein-Barr-Virus umfaßte einen Paul-Bunell-Test sowie einen Immunfluoreszenztest für EBV-Virus-Capsid-Antigen (VCA) (IgG und bei Bedarf IgM).

Die in jedem Fall durchgeführte unspezifische Lues-Serologie beinhaltete eine Wassermann-Reaktion, einen Kardiolipin-Flockungstest sowie eine Meinicke-Klärungsreaktion. Bei positivem Ausfall einer der genannten Reaktionen erfolgten spezifische Untersuchungen (Trepponema pallidum-Hämagglutinations-Reaktion, Trepponema-Antigen-Fluoreszenz-Test, Nelson-Test). Überdies wurden in den meisten Fällen Untersuchungen der Rheumafaktoren angestellt (Anti-streptolysin-Titer, Rheumafaktor-Latex-Reaktion, Waaler-Rose-Test, C-reaktives Protein).

5) Histologische und zytologische Diagnostik

Die histologische Diagnostik erfolgte durch die oben genannten Institute an Präparaten, die der Giemsa- und PAS-Färbung unterzogen wurden.

Hinsichtlich der Grundkriterien für die Diagnose eines Immunozytoms kann auf die ausführliche Darstellung durch K. Lennert 1978 (63) verwiesen werden:

Bei meist diffusem, nur gelegentlich pseudofollikulärem

oder nodulärem Wachstumsmuster stellt die Zellzusammensetzung ein vorwiegend kleinzelliges Nebeneinander von kleinen Lymphozyten, plasmazellulär differenzierten lymphatischen Zellen und relativ wenigen Immunoblasten und Plasmoblasten dar; Gewebsbasophile und Epitheloidzellen können vorkommen. Bei dieser Grundzusammensetzung können z. T. statt der Lymphozyten kleine Keimzentrumszellen (= Zentrozyten, cleaved cells) vorliegen. Die plasmazellulär differenzierten Zellen sind meist im Kern mit Lymphozyten weitgehend identisch und unterscheiden sich vor allem durch einen weiten Zytoplasmasaum im Sinne plasmozytoider Zellen (in etwa 80 % der Fälle).

Es kann jedoch auch neben Lymphozyten eine Fraktion reifer Plasmazellen das Bild beherrschen (in 20 % der Fälle). Je nach Vorherrschen der das histologische Bild bestimmenden Zellen wird die Abgrenzung verschiedener Subtypen vorgenommen:

1. Lymphoplasmozytoides Immunozytom (wenn plasmozytoide Zellen und Lymphozyten das Bild beherrschen).
2. Lymphoplasmozytisches Immunozytom (wenn typische Plasmazellen und Lymphozyten vorliegen).
3. Polymorpher Typ (wenn Zentrozyten und verschiedene Blasten neben plasmozytoiden Zellen das Bild bestimmen).
4. Grenzfall (wenn die histologisch-morphologischen Kriterien des Immunozytoms nicht in voller Ausprägung gegeben sind und zudem weder die intrazytoplasmatische PAS-Reaktion noch die PAP-Technik eindeutig positive Befunde ergeben hat).

(Die Grenzfälle in unserem Untersuchungsgut sind morphologisch jeweils sehr ähnlich den Immunozytomen mit lymphoplasmozytoider Zusammensetzung, so daß sie bei zusammenfassenden Betrachtungen meist dieser Gruppe zugeordnet werden konnten. Wo es notwendig erschien,

wurden sie jedoch gesondert diskutiert).

Histochemisch war die PAS-Reaktion auf Glykogen entscheidend, die am Formol-fixierten Präparat den Glykogen-Anteil von intrazytoplasmatischem Immunglobulin erfaßt. PAS-positive kugelförmige Niederschläge kommen im Zytoplasma wie auch im Kern vor. In über 70 % der Kieler Immunozytom-Fälle erbrachte diese Methode positive Resultate (63).

In der Immun-Histologie verdient die immunologische Bestimmung intrazytoplasmatischer Immunglobuline besondere Beachtung. Sie erfolgte nach der Peroxydase-Antiperoxydase-Methode (nach Avrameas 1969 (5)):

1. Deparfinierte Schnitte werden in Methanol mit 3 % H_2O_2 inkubiert. Danach erfolgte Inkubation in Schafserum, das mit humanen Serumproteinen absorbiert wurde.
2. Inkubation in Rabbit-Anti-human-Serum.
3. Inkubation in Schaf-Anti-Rabbit-Serum.
4. Inkubation in Komplexlösung aus Rettich-Peroxydase- und Rabbit-Anti-Peroxydase-Antikörper.
5. Peroxydasereaktion nach Graham und Karnovsky.

Die Markierung mit jeweils nur einem Leicht- und/oder Schwerketten-Antikörper ist bei dieser Methode als Beleg für Monoklonalität des intrazytoplasmatischen Immunglobulins zu werten.

Die zytologische Differenzierung erfolgte sowohl im Hämatologischen Labor des Städt. Krankenhauses Schwabing als auch in den obengenannten pathologisch-anatomischen Instituten an Abtupfpräparaten frischer, unfixierter Lymphknoten wie an Blutzellausstrichen. Die Lymphknotenzytologie bietet oft gerade bei Immunozytom den Vorteil, in panoptischer Färbung eine besonders gute Darstellung

des plasmazellulären Differenzierungsgrades der krankheitsbestimmenden Zellfraktion zu ermöglichen (105). In der Zytochemie wurde das hauptsächliche Augenmerk auf die PAS-Färbung der Lymphozyten des Blutausstriches gelegt. Diese, ebenfalls dem Glykogengehalt der Zellen korrelierende Reaktion war in Voruntersuchungen (37) geeignet, reaktive Lymphozytosen von chronischen Lymphadenosen zu unterscheiden. Die Auswertung berücksichtigt den Prozentgehalt positiver Zellen und die Stärke der diffusen bis granulären (nie globulären) Niederschläge in drei Intensitätsgraden. Aus der Multiplikation von Prozentsatz positiver Zellen und Intensitätsgrad errechnet sich der "PAS-Score" (10).

Immunzytologische Untersuchungen erfolgten an den Lymphozyten nach Ficoll-Isopaque-Gradienten-Isolation in der von Böyum (15) beschriebenen Technik. Die Rosettenbildung mit Schaeferythrozyten, welche mit E. coli-Neuraminidase vorbehandelt wurden (92), wurde zur Bestimmung des relativen Anteils an T-Lymphozyten verwandt. Die Auswertung erfolgte nach 30-minütiger Inkubation bei 4° C (Sofortrosetten) und nach weiterer zwölfstündiger Inkubation (Spätrosetten). Da diese Spätrosetten keine signifikanten Abweichungen gegenüber den Sofortwerten zeigen, wird in der Regel auf ihre Zitierung verzichtet. Die Schwankungsbreiten der Normalwerte für Sofortrosetten sind relativ groß. Der Mittelwert für Erwachsene liegt bei 60 % und wird jenseits des 40. Lebensjahres progredient niedriger, so daß wir eine Schwankungsbreite zwischen 40 und 70 % ansetzen müssen (92). Die Bestimmung des relativen Anteils von B-Lymphozyten erfolgt durch fluoreszenzmikroskopischen Nachweis ihres Oberflächen-Immunglobulinbesatzes mit FITC-markierten Antiseren (Fa. Behring, Fa. Medac) nach der Methode von Preud'homme (80) und Aisenberg (1,2). Dabei war normalerweise von folgenden Normschwankungen auszugehen:

My-Kettenbesatz 7-12 %, Gamma- 2-6 %, Alpha- 0-3 %, kappa- 8-16 %, lambda- 4-7 %, polyvalent 18-25 %.

C. Ergebnisse

Die kasuistisch erhebbaren Einzelresultate sind in den Tabellen 13A-D dargelegt. Eine Gliederung der Fallbetrachtung ergibt sich vor allem aus augenfälligen Besonderheiten verschiedener Typen der klinischen Manifestation sowie aus der histologischen Subtypisierung. So fanden sich unter den 50 eingehend untersuchten Fällen 27 mit vorherrschendem und zur Diagnose führenden Lymphknotenwachstum (= lymphonodöser Verlaufstyp), 18 Fälle waren von dominierender Milzvergrößerung bestimmt, wobei 16 von 18 ohne tastbare Lymphombildung blieben (= milzdominanter oder splenomegaler Verlaufstyp). Bei 5 Fällen wurde das spezifische pathoanatomische Substrat in Haut- oder Magen- oder Lungengewebe gefunden (= extranodaler Typ).

Da der einigende Maßstab dieser verschiedenen Ausprägungen jedoch das gemeinsame pathohistologische Bild ist und über die Möglichkeit von Übergängen der verschiedenen Verlaufstypen ineinander zu berichten und zu diskutieren sein wird, werden die erhobenen Daten zum einen zusammengefaßt für alle Fälle und anschließend in Form eines Vergleichs der einzelnen Typen präsentiert. Eine Korrelation zu einem an unserer Klinik analysierten und nach der Kiel-Klassifikation diagnostiziertem Kollektiv von Lymphadenosefällen (48), wird zum Verständnis der Besonderheiten des Immunozytoms bei verschiedenen Parametern bereits an dieser Stelle durchgeführt.

1. Geschlechtsverteilung

Für das Gesamtkollektiv ergab sich eine Verteilung von 32 männlichen zu 18 weiblichen Patienten; das Geschlechterverhältnis betrug somit m: w wie 1,7: 1. Hierbei war ein deutlicher Unterschied hinsichtlich der beiden Ausbreitungstypen zu verzeichnen: Das Verhältnis m: w zeigte für den milzdominanten Typ relativ ausgeglichene Verhältnisse mit 1,25: 1, während der lymphonodöse Typ ein Überwiegen

männlicher Erkrankungsfälle von 2,3:1 bot.

Diese ausgeprägte Prävalenz männlicher Erkrankungen wird in allen früheren Beschreibungen der chronischen Lymphadenose in ähnlicher Größenordnung beschrieben (Übersicht bei 102), während sie in neueren Kollektiven rückläufig ist (108). Diese Entwicklung erklärt sich unter Umständen dadurch, daß die frühere Diagnostik der chronischen Lymphadenose durch einen deutlichen Anteil von lymphonodösen Immunozytomen mit der von uns dargelegten Prävalenz männlicher Erkrankungen kontaminiert war.

2. Altersverteilung

a) Alter bei Krankheitsbeginn:

Zur Datierung des gesicherten Krankheitsbeginnes siehe Material und Methoden-Teil. Eine Definition des Krankheitsbeginnes mit diagnosesicherndem Materialgewinn schien insbesondere in Anbetracht des oft langejahren Intervalls zwischen subjektiv und klinisch gesicherter Milzvergrößerung und Splenektomie unzureichend, deshalb haben wir die Unterscheidung in einen anamnestischen (DA) und bioptisch-histologischen Krankheitsbeginn (DB) eingeführt. Die Altersverteilung für das Gesamtkollektiv ist in Abb. 2 dargestellt. Sie reicht vom 21. bis zum 70. Lebensjahr mit einem Altersmedian von 58 Jahren. Er liegt für die milzdominante Gruppe mit 45 Jahren deutlich vor der lymphonodösen mit 59 Jahren.

Der Vergleich mit der chronischen Lymphadenose aus der Kiel-Klassifikation ist nicht direkt möglich, da hier nur das bioptische Diagnosedatum als relevant angesehen wird. Ein Kollektiv unserer Klinik jedoch (48) erbrachte einen Altersmedian bei Krankheitsbeginn von 61,2 Jahren. Demnach ist hier der lymphonodöse Typ in seinem Altersmedian mit der chronischen Lymphadenose fast koinzident, während der milzdominante sich signifikant durch jüngere Erkrankungsfälle abhebt.

Besondere Beachtung verdienen Erkrankungsfälle vor dem 40. Lebensjahr, da sich hier bei der chronischen Lymphadenose

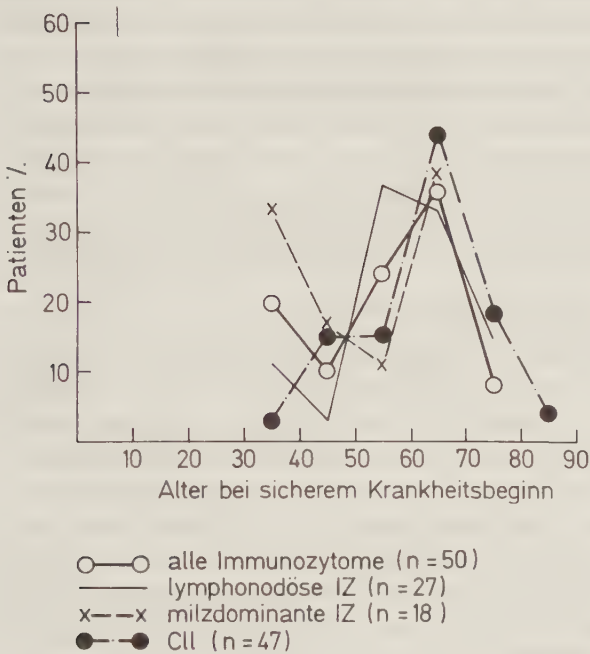


Abb. 2: Altersverteilung der Immunozytome im Vergleich zu einem CLL-Kollektiv (48)

hinsichtlich des anamnestischen Krankheitsbeginns keine Fälle verifizieren lassen (48) und auch bei Anlegung des bioptisch gesicherten Krankheitsbeginns im Kollektiv der deutschen Lymphomstudie nur 1/47 Patienten in diesem Zeitraum (mit 35 Jahren) erkrankte. Demgegenüber begann die Erkrankung bei einem Patienten mit milzdominanter Erkrankung bei grenzfälliger Histologie mit 21 Jahren und 1 Patient mit pulmonaler Manifestation mit 28 Jahren. Bei weiteren 6 Patienten war ein sicherer Krankheitsbeginn zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr zu datieren, wovon 3 dem lienalen und einer dem extranodalen Typ angehörten. Auch diese Verteilung belegt die Sonderstellung der nicht-lymphonodösen Immunozytome.

b) Alter bei Diagnosestellung:

Durchschnittlich verschoben sich die obigen Daten um 1 Jahr. Für das Gesamtkollektiv ergibt sich ein Altersmedian von 59 Jahren, mit 60 Jahren für den lymphonodösen und 46 Jahren für den milzdominanten Verlaufstyp. Die Differenz zwischen Krankheitsbeginn und Diagnosestellung im Sinne einer diagnostischen Latenzzeit ist bei den milzdominanten Fällen mit 19 Monaten deutlich länger als bei den lymphonodösen mit 11 Monaten, was sich aus dem Umstand erklären dürfte, daß die Milz diagnostischen Maßnahmen schwer zugänglich ist.

An dem, im Einzelfalle dem anamnestischen Krankheitsverlauf zwar inadäquaten, statistisch jedoch sicheren Parameter des Alters bei Diagnosestellung wird abermals der Unterschied zu vergleichbaren Parametern der nächstverwandten Krankheitsbilder deutlich demonstrierbar: Die chronische Lymphadenose liegt hier mit 64 Jahren (108) oder 63 Jahren (48) deutlich später und hebt sich vom milzdominanten (46 Jahre) gegenüber dem lymphonodösen Typ (60 Jahre) besonders deutlich ab. Das arithmetische Altersmittel errechnet sich für die lymphonodösen Erkrankungen auf 56 Jahre, für die milzdominanten auf 51

gegenüber der chronischen Lymphadenose mit 62 Jahren (48). Dieser Wert ist jedoch nur bei sehr kleinen Kollektiven repräsentativer als der Medianwert. Nimmt man ihn daher auf die 5 untersuchten Fälle extranodaler Immunozytomanifestation an, so ergibt sich für sie ein Mittelwert bei Diagnosestellung von 47 Jahren. Dies hebt diese Erkrankungsform ebenfalls deutlich von der chronischen Lymphadenose und dem lymphonodösen Immunozytom ab und rückt sie in die Nähe des milzdominanten Immunozytoms.

Die Daten des Krankheitsbeginns bei Diagnosestellung erlauben auch einen Vergleich mit Berichten zur Klinik des M. Waldenström (Übersicht bei 67): Während 7 unserer Patienten vor dem 40. Lebensjahr diagnostiziert wurden, beginnt die Erkrankung beim typischen Morbus Waldenström offenbar nicht vor dem 40. Lebensjahr.

3. Anamnestische Angaben

a) Familienanamnese:

In 7 Fällen ergaben sich anamnestische Hinweise auf eine familiäre Belastung mit Neoplasien. Bei 5 Patienten war jeweils der mütterliche Elternteil an einem malignen, soliden Tumor verstorben. Es handelte sich dabei um zwei Karzinome des Magens, ein gynäkologisches Malignom, eine Neoplasie der Leber und einen Hirntumor unklarer Art. Die Mutter eines Patienten (Nr. 13) litt unter einer malignen Erkrankung der Milz. In einem weiteren Fall (Pat. 12) war der Sohn im Kindesalter an einer Leukämie verstorben, deren Art nicht näher bekannt ist.

b) Berufsgruppen und Expositionen:

Die Zusammensetzung des Patientengutes nach bestimmten Berufsbildern war sehr heterogen. Auffallend war bestenfalls, daß immerhin 5 Patienten in der Landwirtschaft tätig waren, von denen einer schon seit längerer Zeit berentet ist. Im übrigen ergab sich keine Häufung einer be-

stimmten Berufsgruppe.

Tierkontakte zum Zeitpunkt ~~des~~ Krankheitsbeginnes wurden von 12 Patienten angegeben, darunter naturgemäß auch die vier als Landwirte tätigen Patienten. Die übrigen hielten jeweils Haustiere, und zwar Hunde (5 Fälle), Katzen (2 Fälle) und Wellensittiche (4 Fälle). Vier Patienten besaßen mehrere verschiedene Haustiere. Anhaltspunkte für floride oder abgelaufene Viruserkrankungen, die durch Tiere übertragen werden, ergaben sich in keinem Fall.

Chronische Expositionen gegen chemische Noxen oder Medikamente waren in 8 Fällen zu erfahren. Besonders intensive Belastung durch Abgase von Verbrennungsmotoren, Farben und Lösungsmitteln ergaben sich bei 2 Patienten. Von Bedeutung könnte sein, daß immerhin 4 Patienten über mehrere Jahre Antiphlogistika vom Typ der Pyrazolonderivate eingenommen hatten (Pat. 13, 37, 48, 50).

c) Wohnorte:

Eine Verteilung der Patienten nach der bevölkerungsmäßigen Größenordnung ihres Wohnortes ist in der Tab. 1 wiedergegeben. Die Überrepräsentierung großstädtischer Wohnverhältnisse dürfte dadurch bedingt sein, daß München den wesentlichen Einzugsbereich unserer Klinik darstellt. Bemerkenswert scheint jedoch, daß immerhin 20 % der Erkrankten aus dörflichen Verhältnissen stammen. Diese Zahlen unterscheiden sich deutlich von denen, wie sie für die chronische Lymphadenose (48) erhoben wurden, wo die Häufigkeit von Erkrankungen auf dem Land mit 2,7 % erheblich niedriger anzusetzen war.

Einwohnerzahl des Wohnortes	Fall- zahl n = 50	in %
< 1.000	10	20
< 10.000	9	18
> 10.000	13	26
> 100.000	19	38

Tab. 1: Wohnorte der Patienten nach Einwohnerzahl

d) Anamnestisches Beschwerdebild:

Die Einzelangaben sind aus Tab. 2 ersichtlich. Ein hoher Anteil von 36 Patienten (= 72 %) wies unspezifische Allgemeinerscheinungen im Sinne einer sog. B-Symptomatik auf, die unklare Temperaturen, Nachtschweiß und unerklärlichen Gewichtsverlust von mehr als 10 % in 6 Monaten umfassen. Allerdings litten nur 12 % der Patienten unter 3 dieser Symptome gleichzeitig, weitere 14 % unter 2 und 46 % unter 1 Symptom. Von den Einzelsymptomen war das häufigste Nachtschweißneigung (bei 48 % der Patienten), gefolgt von Gewichtsverlust (46 %). Vergleicht man über die verlaufs-spezifischen Merkmale hinaus die Angaben über B-Symptome bei lymphonodösem Verlauf mit dem von milzdominanten Patienten, so scheint der lymphonodöse Verlaufstyp etwas häufiger mit den klassischen Allgemeinsymptomen (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) belastet (21/27 Patienten = 78 %) als der milzdominante Typ (13/18 = 72 %); allerdings weisen 3/18 der milzdominanten Fälle alle 3 klassischen Symptome gemeinsam auf, während dies nur für 2/27 Patienten des lymphonodösen Typs gilt. Die Patienten mit extranodaler Manifestation bieten in 2 Fällen gesteigerte B-Symptomatik; 2 von 5 Patienten weisen ein sonstiges anamnestisches Symptom auf. Unter den anamnestischen Symptomen, die nicht zur definierten B-Symptomatik zählen, ver-

dient die Angabe von Infektanfälligkeit bei 11 lymphonodösen, 1 extralymphatischen und 9 lienalen Patienten, sowie von unerklärlichem Juckreiz bei 3 der lymphonodösen und 1 der milzdominanten Erkrankungsfälle Beachtung.

Bei der chronischen Lymphadenose (102) sind Allgemeinsymptome mit 36 % nur halb so häufig wie bei den untersuchten Immunozytompatienten ausgeprägt.

Das Anschwellen von Lymphknoten wurde von 19 der 27 lymphonodösen Patienten anamnestisch wahrgenommen. Ein rasches Wachstum der Lymphknoten mit einer approximativen Verdoppelung innerhalb von 3 Monaten gaben 11/27 an (= 47 %), 2 Patienten beklagten ziehende Schmerzen in den Lymphknoten. Die Angabe raschen Wachstums steht ebenso in deutlichem Gegensatz zu einem vergleichbaren Kollektiv chronischer Lymphadenosefälle (108), wo diese Angabe nur für 4 % der Patienten verifiziert ist, wie die verschiedentlich zu registrierende (z. B. Pat. 13 und 19) Aussage, daß die Lymphknoten sehr schmerzhaft seien.

Analog gaben 9/18 der Patienten des milzdominanten Verlaufstyp Druck- und Spannungsgefühl im linken Oberbauch an, 1 Patient berichtete über stechende Schmerzen in der Milzloge.

4. Klinische und bioptische Befunde bei Diagnosestellung

a) Lymphknotenschwellungen

1. Anodöse Fälle (milzdominante und extranodale Manifestation):

Bei 21 der 50 (= 42 %) Patienten war mit klinischer Palpation, Röntgenanalyse des Thorax einschließlich Tomographie, Sonographie des Abdomens, abdominaler Computertomographie und zum Teil Lymphangiographie keine Vergrößerung von Lymphknoten verifizierbar (s. tabellarische Falldarstellungen S. 86 ff bzw. Kasuistika). Diese indirekten Befunde wurden bei den 13

	lymphonod. (n = 27)	extranod. (n = 5)	lienal (n = 18)	gesamt in % (n = 50)
verstärkte Schweißneigung	14	1	9	48
Gewichtsverlust	11	2	10	46
Leistungsabfall, Schwäche	13	-	10	46
Infektanfälligkeit	11	1	9	42
Milzdruck	-	-	11	22
auffällige Blässe	3	-	6	18
unklares Fieber	4	-	4	16
Blutungsneigung	2	-	4	12
Juckreiz	3	-	1	8
rheumatische Beschwerden	3	-	-	6

Tab. 2: Klinisches Beschwerdebild bei der Erstuntersuchung

durchgeführten Laparatomien dahingehend bestätigt, daß sich hier nur in 3 Fällen makroskopisch kaum sicher vergrößerte Lymphknoten mit positivem Befund fanden. 16 dieser Patienten wiesen eine ausgeprägte Splenomegalie im Sinne des milzdominanten Typs auf, die übrigen 5 anodösen Patienten gehörten dem extralymphatischen Verlaufstyp an. Dieser hohe Anteil anodöser Fälle steht in eklatantem Gegensatz zu Kollektiven chronischer Lymphadenose, bei denen nur 4 % der Patienten ohne Lymphome zur Diagnose kommen (108). Andererseits weisen vergleichbar mit unserem Kollektiv 55 % der Patienten mit Makroglobulinämie Waldenström keine Lymphome auf (67).

2. Lymphonoduläres Befallsmuster:

Bei den 29 Patienten mit klinisch und radiologisch belegten Lymphknotenvergrößerungen betraf der häufigste Verteilungstyp cervikale-axilläre-inguinale Lymphknoten gemeinsam ($17/29 = 58\%$), wobei der cervical-submandibuläre Anteil in jedem Fall beidseits ausgeprägt war. Bei 5 dieser Patienten wurde eine abdominelle Lymphangiographie durchgeführt, die in jedem Fall ausgeprägten Befall retroperitonealer Lymphknoten erkennen ließ. Ein cervicaler Befall allein bestand bei 2 Patienten und hier auffallenderweise nur einseitig. Allein axillären Befall wiesen 2 Patienten auf; die Kombination von axillärem und inguinalem Befall nur 1 Patient. Sichere hiläre Lymphome wurden bei 5 Patienten verifiziert und lagen in jeder Kombinationsform, nie jedoch allein, vor. Ein Mediastinaltumor ohne Hilusbefall wurde nicht beobachtet. Da sich bei 2 Patienten (Pat. 46 und 47) mit gigantischen Milzen jeweils nur ein einziger suboccipitaler bzw. cervicaler eichelgroßer Knoten fand, wurden diese Fälle im folgenden mit unter die milzdominanten Verläufe gerechnet. Die dargelegte

Verteilungshäufung mit Vorherrschen von cervikal-axillär-inguinalem Befallsmuster (58 %) entspricht ganz den Verhältnissen bei chronischer Lymphadenose mit 49 % in diesem Typ (48) und hilärer Beteiligung in 15,5 % im Vergleich zu 17 % unserer Fälle. Da sich bei weiteren Ausbreitungsuntersuchungen (s. unten) alle lymphonodösen Patienten in ein Stadium mit Organbefall (= Stadium IV der Ann-Arbor-Klassifikation, 27) einordnen ließen, erübrigt sich eine weitere Stadienaufschlüsselung anhand des dargelegten Lymphknotenverteilungsmusters.

3. Lymphknoten-Wachstumsgeschwindigkeit:

Die anamnestische Erhebung, ob Lymphknoten sich in ihrer Größe "rasch" (d. h. in 1-3 Monaten), "mittelschnell" (d. h. in 3-6 Monaten) oder "langsam" (über 6 Monate) verdoppelt hätten, unterliegt naturgemäß starken subjektiven Fehleinschätzungen. Von 39 % der lymphonodösen Patienten waren Angaben über raschen Wachstumsverlauf zu gewinnen, bei 40 % über mittelschnellen und bei 21 % über langsamen. Dies steht im deutlichen Gegensatz zur chronischen Lymphadenose (108), bei der nur 4 % der Patienten rasches Wachstum, 10 % mittleres und 85 % langsames angeben.

b) Milzbefund:

Eine klinisch sicher palpable, also vergrößerte Milz fand sich bei 30/50 Patienten, bei weiteren 7 Patienten war sie szintigraphisch mäßig vergrößert (über 150 g), ohne palpabel zu sein, so daß sich für insgesamt 37/50 Patienten eine Splenomegalie ergibt. 19 dieser Fälle wiesen gleichzeitig eine ausgeprägte Lymphknotenschwellung in mehreren Regionen auf. Bei ihnen wird im Palpationsbefund nie mehr als eine 4 cm unter dem Rippenbogen stehende Milz angegeben; oft ist sie nur szintigraphisch nachweisbar und er-

gibt hier in den meisten Fällen ein errechnetes Gewicht um 200 g. Nur in einem dieser lymphonodösen Fälle (Pat. 2) ist die Differenz zwischen Palpationsbefund und szintigraphischer Vergrößerung (1800 g) augenfällig. In zwei Fällen (Pat. 46 und 47) kontrastiert ein einziger peripher befallener Lymphknoten einer ausgeprägten Splenomegalie von 1500 bzw. 1600 g.

In 16 weiteren Fällen war das klinische Bild durch die Splenomegalie allein geprägt, ohne daß peripher Lymphome palpabel waren oder bei der späteren Laparotomie gefunden werden konnten. Diesem Verteilungsmuster gemäß werden in der weiteren Analyse 18 Fälle als milzdominante den lymphonodösen Verlaufstypen gegenübergestellt, bei denen die mäßige Milzvergrößerung im Rahmen einer generellen Hyperplasie lymphatischer Organe anzusehen war. Der kleinste palpable Milzbefund dieser milzdominanten Erkrankungen maß 4 cm unter dem Rippenbogen (wobei die Milz hier quer lag und bei der folgenden Exstirpation 1800 g wog).

c) Befall nicht-lymphatischer Organe:

Bei einem Patient (Pat. 30, s. kasuistische Darstellung) waren keinerlei Lymphome nachweisbar; im Vordergrund der Erkrankung standen große, fleckförmige Infiltrationen über beiden Lungen. Bei der Thorakotomie zeigten sich bis faustgroße Infiltrate in der Lingula und im dorsalen Anteil des linken Unterlappens von der Konsistenz normalen Lebergewebes. Dieses Lungengewebe wies eine typische lymphoplasmozytische Histologie auf. Das Knochenmark bot keinerlei Anhalt für Vermehrung lymphatischer Zellelemente, im zellulären und humoralen Blutstatus war kein Anhalt für Ausschwemmung oder Immunglobulindefekt zu gewinnen.

Bei 3 weiteren Patienten entwickelte sich die Primärmanifestation im Bereich der Haut ohne Befall der typischen Lymphknotenregionen, der Milz oder des Knochenmarkes:

Bei Pat. 28 in der Augenlid-Orbital-Region, bei Pat. 31

am Knie und Gesäß, Pat. 29 an der Wange mit späterer Infiltration in die Kieferhöhle. In einem Fall (Pat. 32) fand sich ein isoliertes Immunozytom des Magens.

d) Knochenmarkbefall:

Die Verteilung der lymphatischen Knochenmarkinfiltration in der zytologischen Auswertung ist aus Tab. 3 ersichtlich. Hierbei wurden typische Lymphozyten und plasmazytoide Zellen gemeinsam bewertet. Nimmt man als sichere Grenze für eine positive Knochenmarksinfiltration 20 % der kernhaltigen Zellen an, so sind 68 % aller untersuchten Immunozytompatienten als Knochenmark-positiv zu bewerten. Vor allem die lymphonodösen Fälle weisen in ihrer Mehrzahl (92 %) eine intensive Knochenmarksinfiltration auf.

Im Vergleich zur chronischen Lymphadenose, die zu 91 % über 25 % Lymphozyten im Knochenmark aufweist und zu 100 % histologisch Befall zeigt (107) verdienen die zytologisch nicht sicher infiltrierte Immunozytom-Fälle besondere Beachtung:

Nur 2 Patienten (7 %) waren hier bei der lymphonodösen Gruppe zu finden (Pat. 20 und 21); bei einem zeigte sich auch in der Knochenmarkshistologie keinerlei lymphatische Infiltration (Pat. 20). Bei dem zweiten Patienten wurde aus Altersgründen zu Lebzeiten keine Knochenmarkshistologie durchgeführt; bei der Obduktion (nach nur sehr kurzem Krankheitsverlauf) war jedoch histologisch ein Knochenmarksbefall zu verifizieren. Beide Patienten wiesen allerdings eine ausgeprägte periportale lymphoplasmozelluläre Leberinfiltration auf.

Fast die Hälfte der milzdominanten Fälle bot einen Gehalt von Lymphozyten und Plasmazellen unter 20 % der kernhaltigen Zellen. Bei 5 dieser 9 Patienten war eine Knochenmarkshistologie möglich. Sie ließ in 3 Fällen keinerlei Vermehrung lymphatischer Zellen nachweisen, in zwei Fäl-

Zytologischer Gehalt des Knochenmarkes an lymphatischen Zellen

(Lymphozyten und plasmazytoide Zellen) in Prozent der kernhaltigen Zellen

Für alle immunozy- tom-Typen (% der Fälle) n = 50	unter 10 % 24 %	10 - 20 % 8 %	20 - 40 % 12 %	40 - 60 % 18 %	60 - 80 % 18 %	über 80 % 20 %
für lympho- nodöse IC. n = 27	7 %		11 %	33 %	18 %	29 %
für milzdo- minante IC. n = 18	38 %	11 %	16 %		22 %	11 %
für extra- lymphatische IC n = 5	60 %	40 %				

Tab. 3: Knochenmarksbefall bei der zytologischen Auswertung

len jedoch (Pat. 37 und 50) fand sich histologisch ein auffälliges Muster nestförmiger, sporadisch verteilter Gruppen von Lymphozyten und plasmazytoiden Zellen im Sinne einer Mikrogeneralisierung. Für eine Stadienbeurteilung ist wesentlich, daß von den 3 Patienten mit negativer Knochenmarkshistologie zwei bei Diagnosestellung auch keine lymphatische Leberinfiltration aufwiesen (Pat. 33 und 34), der dritte allerdings (Pat. 35) periportale Infiltrate zeigte.

Bei den extranodalen Manifestationsformen lagen alle fünf zytologisch untersuchten Patienten unter der Grenze von 20 % lymphatischer Knochenmarkszellen. In einem cutanen Fall wurde eine Knochenmarkshistologie durchgeführt, die ebenfalls keinerlei Infiltration ergab (leider fehlt hier die Leberhistologie); bei einem weiteren Patienten mit Magen-Immunozytom (Pat. 32) bot die Knochenmarkshistologie ebenso wie die Leberpunktion negative Befunde.

e) Leberbefall:

Eine Leberpunktion war naturgemäß weder bei allen Patienten durchführbar, noch indiziert. Bei 25 Patienten wurden Leberstanzzyylinder gewonnen und zumeist am Institut für Pathologie der Universität Würzburg⁺ und dem Pathologischen Institut des Krankenhauses München-Schwabing⁺ begutachtet. 6 dieser Gewebeproben erbrachten keine lymphatische Infiltration bei insgesamt unverändertem Lebergewebe. 3 dieser Patienten gehören dem milzdominanten Verlaufstyp an (Pat. 33, 34, 37), wobei 2 auch im Knochenmark negativ ausfielen,

⁺ Wir danken Herrn Prof. Dr. Altmann/Würzburg und Herrn Oberarzt Dr. Keiditsch/Krankenhaus München-Schwabing für die Untersuchungen im Rahmen der Kieler Lymphomstudie.

während der dritte (Pat. 37) dort nestförmig positiv war. Ein Patient wies primär ein Magen-Immunozytom auf (Pat. 32), 2 weitere (Pat. 22 und 23) repräsentieren den lymphonodösen Typ mit ausgeprägter zytologischer Knochenmarksinfiltration, jedoch auffallend niedrigen Leukozytenwerten in Zirkulation (2400 bzw. 3300/mcl). Das Infiltrationsmuster der übrigen Patienten stellte bei 17/19 in konstanter Weise eine rein periportale Infiltration von Lymphozyten und plasmazytoiden Rundzellen dar. Alle erfaßten periportalen Dreiecke waren gleichmäßig befallen. Die einzelnen Portalfelder zeigten rundliche Auftreibungen, wobei eine scharfe Grenze zum Parenchym bestand. Dieses typische Infiltrationsmuster wurde bereits von Heine und Altmann beschrieben (49). Nur in zwei Fällen (Pat. 46 und 47) war ein Übergreifen der lymphozytischen und plasmazytoiden Zellinfiltration auf die Lebersinus zu verzeichnen. Diese boten gleichzeitig eine lymphoplasmozytische Lymphknotenhistologie und einen sehr foudroyanten Verlauf. Da das Plasmazytom ebenfalls neben den portalen Dreiecken die Sinus infiltrativ erfaßt (49), liegt der Schluß nahe, daß der zunehmende Anteil von Plasmazellen bei lymphoplasmozytischem Immunozytom zu dem von der lymphoplasmozytoiden Form abweichenden Leberinfiltrationsweise führt. Andere Befunde über lymphoplasmozytische Immunozytome liegen nicht vor, da die beiden Fälle mit portal-sinusoidaler Infiltration die einzigen dieser Gruppe sind, bei denen eine Leberbiopsie durchgeführt werden konnte.

f) Histologische Subklassifizierung:

	lymphono- döser Typ	splenome- gal. Typ	extra- nod. Typ
n	27	18	5
<u>Histologie:</u>			
lymphoplasmozytoid	20	9	2
lymphoplasmozytisch		7	1
gemischtzellig	3	1	2
Grenzfall zu CLL	4	1	

Tab. 4: Histologischer Subtyp und klinische Ausprägung

Wie in der Darlegung unserer Untersuchungsmethodik gezeigt, wird entsprechend der Zellzusammensetzung ein lymphoplasmozytoides, ein lymphoplasmozytisches und ein gemischtzelliges Immunozytom unterschieden.

1. Verteilung bei lymphonodösem Verlaufstyp:

Die histologische Subklassifizierung der 27 rein lymphonodösen Fälle zeigte bei 20/27 das typische lymphoplasmozytoide histologische Bild. Bei 3 Patienten (Pat. 25 - 27) bot die Zellzusammensetzung unter Einschluß von Keimzentrumszellen ein polymorphes, gemischtzelliges Muster; eine lymphoplasmozytische Morphologie war in keinem der lymphonodösen Fälle zu diagnostizieren.

Grenzfälle zur chronischen Lymphadenose wurden morphologisch, zytochemisch und immunhistologisch bei 4 Patienten angenommen.

In 3 dieser Fälle (Pat. 2, 8 und 13) wies die PAP-Technik mit Nachweis geringer Mengen intrazytoplasmatischer

matischer monoklonaler Immunglobuline in Richtung eines lymphoplasmozytoiden Immunozytoms. Bei einem Fall (Pat. 14) war zwar immunhistologisch kein intrazytoplasmatisches Immunglobulin zu erfassen; dieser Patient sezernierte jedoch ein monoklonales Paraprotein und bot überdies eine ausgeprägte plasmozytoide Morphologie der peripheren Blutlymphozyten.

2. Milzdominanter Verlaufstyp:

Auch hier war die Majorität der histologischen Ausprägungen im Milzgewebe lymphoplasmozytoid (9/18), jedoch war der Anteil von lymphoplasmozytischer Zellzusammensetzung mit 7/18, d. h. zu 39 % deutlich stärker vertreten als bei den lymphonodösen Formen. Eine Milzhistologie wurde als gemischtzellig beschrieben (Pat. 50), eine weitere als Grenzfall (Pat. 35).

3. Extranodaler Manifestationstyp:

Die Krankheit des Patienten mit pulmonalem Immunozytom wies lymphoplasmozytische Histologie auf, der Fall mit Magen-Immunozytom gemischtzellige. Ein cutaner Befall (Pat. 31) war ebenfalls polymorphzellig, während die zwei übrigen als plasmozytoid eingestuft wurden.

4. Verteilung von Paraprotein-Befunden auf die verschiedenen histologischen Subtypen des Immunozytoms:

<u>Histologie:</u>	IgM	IgG	isol. B.-J. Proteinurie	gesamt
lymphoplasmozytoid n = 31	9 ⁺	2	1	12 (39 %)
lymphoplasmozytisch n = 8	3	-	-	3 (37,5 %)
gemischtzellig n = 6	1	-	-	1 (16,5 %)
Grenzfälle n = 5	-	1	-	1 (20 %)

⁺ darunter auch 3 während des Verlaufs auftretende Paraproteinämien

Tab. 5: Paraproteine und histologische Subformen

Die relativ größte Häufigkeit eines Paraproteinbefundes war bei lymphoplasmozytischen Immunozytomen mit 3/8 = 37,5 % zu finden. Es handelte sich jeweils um ein IgM-Paraprotein vom kappa-Leichtkettentyp.

Bei lymphoplasmozytoider Morphologie war in 9 von 31 Fällen (29 %) primär ein Paraprotein nachweisbar (s. Tab. 5) (6-mal IgM, 2-mal IgG, 1-mal Bence-Jones-Mikroproteinurie) - bei 3 weiteren Patienten (Pat. 1, 4, 28) entwickelte sich im Krankheitsverlauf aus einer primär polyklonalen Gammaglobulinvermehrung eine eindeutige monoklonale IgM-Komponente, so daß insgesamt 39 % der lymphoplasmozytoiden Erkrankungen Paraprotein-sezierend verliefen, was der Frequenz bei lymphoplasmozytischer Histologie entspricht.

Von den Fällen mit "Grenzfallhistologie" wies ein Patient (Pat. 14) ein IgG-Paraprotein auf.

Unter den Patienten mit polymorpher Histologie war ebenfalls nur 1/6 Pat. paraproteinämisch.

g) Immunhistologische Befunde:

In 14 Fällen waren auswertbare immunhistologische Untersuchungen des lymphatischen Gewebes möglich, wobei zum Teil nur die Leichtketten auf Monoklonalität überprüft wurden. Immer war hierbei nur eine Leichtkette (8 mal Typ kappa, 4 mal Typ lambda) und - wo untersucht - eine Schwerkette (1 mal Typ Delta, 1 mal Typ Gamma, 7 mal Typ My) direkt nachzuweisen (s. Tab. 6). In den beiden histochemisch untersuchten Fällen (Pat. 4, 45), wo gleichzeitig ein Paraprotein sezerniert wurde, entsprach das intrazytoplasmatisch nachzuweisende Paraprotein dem im Serum. Das Lymphknotengewebe des Patienten Nr. 14 zeigte trotz einer peripheren, monoklonalen Gammopathie eine negative PAP-Reaktion; er wurde als Grenzfall eingeordnet. Leider war es nur bei einem Patienten (Pat. 34) möglich, neben dem intrazytoplasmatischen Paraprotein auch die an der Oberfläche der Zellmembran fixierten Immunglobuline zu analysieren. In diesem einzigen untersuchten Fall wiesen intrazytoplasmatisches und oberflächliches Immunglobulin die gleichen Eigenschaften auf, waren also identisch.

Pat. Nr.	Histol.	PAS globul.	PAP	monokl. Ig
A. Lymphonodöser Verlaufstyp				
1.	lpzd	+		Ig M-k ^v)
2.	Grf	(+)	(My-k)	-
3.	lpzd	+		Ig M-l
4.	lpzd	+	My	Ig M-l ^v)
5.	lpzd	+		B.-J. k
6.	lpzd	+		
7.	lpzd		Delta	
8.	Grf	(+)		
9.	lpzd	+		
10.	lpzd	+		
11.	lpzd			Ig G-l
12.	lpzd	+	My-k	
13.	Grf		(1)	
14.	Grf	(+)	-	Ig G-l (dikl.)

Pat. Nr.	Histol.	PAS globul.	PAP	monokl. Ig
15.	lpzd	+		Ig M-k
16.	lpzd			
17.	lpzd			Ig M-k
18.	lpzd			
19.	lpzd	+		
20.	lpzd			
21.	lpzd	+	My	
22.	lpzd			Ig M-k
23.	lpzd			Ig G-k
24.	lpzd	+		
25.	plm	-		
26.	plm			
27.	plm		My-l	

B. Extranodaler Verlaufstyp

28.	lpzd			Ig M-k ^v)
29.	lpzd	+		
30.	lpz	+		
31.	plm	+		
32.	plm			

C. Milzdominanter Verlaufstyp

33.	lpzd	+	k	
34.	lpzd	+	My-k	
35.	Grf	(+)		
36.	lpzd	+	My-l	
37.	lpzd	+		
38.	lpzd	+		
39.	lpzd	+	k	
40.	lpzd	+	k	
41.	lpzd			Ig M-l
42.	lpzd	+		Ig M-k
43.	lpz			Ig M-k
44.	lpz			

Pat. Nr.	Histol.	PAS globul.	PAP	monokl. Ig
45.	lpz		k	Ig M-k
46.	lpz	+		
47.	lpz		l	
48.	lpz	+		
49.	lpz	+		Ig M-k
50.	plm			Ig M-k

Tab. 6: Histologie, immunhistologische Befunde und Paraprotein (zur Bedeutung der Abkürzungen s. Legende Tab. 13)

h) Definition des Ausbreitungsstadiums nach der Ann-Arbor-Einteilung:

In Abb. 3 ist die Ann-Arbor-Klassifikation (27) dargestellt, nach der maligne Lymphome entsprechend der Ausdehnung des Organbefalls eingeteilt werden.

Stadium I: Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I), evtl. mit Übergriff auf benachbartes Gewebe (I_E) oder einzelner Herd in extralymphatischem Organ (I_E). Befall der Milz wird extra angegeben (I_S).

Stadium II: Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (II) oder lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs plus einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (II_E).

Stadium III: Befall von Lymphknotenregionen beiderseits des Zwerchfells (III), evtl. mit lokalisiertem Befall extralymphatischer Organe (III_E , III_S).

Stadium IV: Nicht lokalisierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe oder Gewebe mit oder ohne Befall lymphatischen Gewebes.

Abb. 3: Ann-Arbor-Klassifikation maligner Lymphome

Das von uns untersuchte Kollektiv war, unter Zugrundelegung dieser Kriterien, wie folgt zu rubrizieren:

1. Stadium I:

Ein Stadium I mit Milzbefall im Sinne eines I_S kann durch negativen Lymphknotenbefund und negative Knochen- und Leberhistologie für 2 der lienalen Patienten bei Diagnose als verifiziert angesehen werden (Pat. 33 und 34).

Ein extralymphatisches Stadium I mit Manifestation in der Magenschleimhaut ist bei einem weiteren Patienten aufgrund der negativen Knochenmark-, Leber- und Milzhistologie anzunehmen (Pat. 32).

Schwerer ist die Beurteilung zweier cutaner Fälle, da hier Knochenmark- und Leberhistologie nicht durchführbar waren (bei jeweils unauffälligem Hämatomyelogramm). In einem Fall mit Haut- und Schleimhautbefall (Pat. 29) war die Knochenmarkshistologie völlig frei, die Leberhistologie allerdings ebenfalls nicht durchführbar.

2. Stadium II:

Bei der zuletzt geschilderten Patientin mit cutanem Befall wäre unter der Voraussetzung negativer Leberhistologie ein Stadium II_E zu unterstellen.

3. Stadium III:

Dies ist in keinem der untersuchten Fälle sicher gegeben; obwohl zwei lymphonodöse Patienten nach dem Lymphknoten-Ausbreitungstyp ohne histologischen Knochenmarksbefall hierher zu rechnen wären, wiesen sie bei weiteren Untersuchungen doch positive Leberinfiltration auf.

4. Stadium IV:

Eine Generalisation wurde bei 45/50 Patienten durch positive Knochenmarksinfiltration und/oder Leberin-

filtration verifiziert, wobei die zwei lymphonodösen Patienten mit positivem histologischen Leberbefall ohne histologische Knochenmarksbeteiligung besonders auffallen, da ansonsten alle lymphonodösen Patienten ja bereits zytologisch sichere Knochenmarksinfiltration aufwiesen.

Eine Sonderstellung nehmen hier die milzdominanten Verlaufstypen ein:

Der zytologische Knochenmarksbefund, der als Basis einer klinischen Stadieneinteilung dienen würde, wies in 9 Fällen eine Knochenmarks-Lymphozytose unter 20 % auf. Nur in zwei dieser Fälle war auch die Knochenmark- und Leberhistologie völlig ohne lymphatische Infiltrationen (Pat. 33, 34), was zur Einordnung in I_S führte. Bei drei Patienten war das Knochenmark in diskreter Form nestförmig infiltriert, wovon ein Fall eine Leberbeteiligung aufwies (Pat. 37). In drei weiteren Fällen wurde bei positiver Leberhistologie auf eine Knochenmarkhistologie trotz unauffälliger Zytologie verzichtet.

Da sich bei zwei lymphonodösen Patienten ebenfalls ein positiver Knochenmarks-, aber negativer Leberbefund ergab (Pat. 22 und 23), scheint die Möglichkeit der Generalisation ins Knochenmark vor einer Ausbreitung in die Leber gegeben.

5. Laborbefunde bei Diagnosestellung

a) Lymphatische Zellen des Blutes

Lymphozyten/mcl	gesamt n = 50	davon atypische Lymphozyten						
		0-5 %	5-10 %	10-20 %	20-30 %	30-40 %	40-50 %	
1.000	5 (10 %)	1 _L +4 _S						
1.000 - 2.000	6 (12 %)	2 _L +1 _S	2 _S				1 _S	
2.000 - 4.000	11 (22 %)	5 _E +2 _L +2 _S	1 _L		1 _S			
4.000 - 10.000	9 (18 %)	4 _L +1 _S	2 _L +1 _S				1 _L	
10.000 - 20.000	7 (14 %)	1 _L	1 _L	1 _L	1 _L +1 _S	1 _S	1 _S	
20.000 - 50.000	5 (10 %)		1 _L	1 _L	2 _L +1 _S			
50.000-100.000	3 (6 %)		1 _L +1 _S				1 _L	
100.000-200.000	3 (6 %)			2 _L		1 _L		
200.000	1 (2 %)				1 _L			

Tab. 7: Absolute Lymphozytenzahlen und rel. Anteil atypischer Lymphozytenformen
(E = extranodaler Typ, S = splenomegaler, L = lymphonodöser).

Tabelle 7 stellt die quantitative Verteilung der Blutlymphozytenwerte dar. Demnach weisen 38 % der Patienten eine sichere Vermehrung von Lymphozyten über 10.000/mcl auf; die Mehrzahl der Fälle (44 %) liegt im Normbereich mit Werten unter 4.000/mcl und 18 % der Fälle sind in einem Grenzbereich zwischen 4.000 und 10.000/mcl einzuordnen.

1. "Aleukämische" Fälle (unter 4.000 lymphatischer Zellen/mcl):

Die Hälfte dieser 22 Patienten mit Lymphozytenwerten unter 4.000/mcl gehören der milzdominanten, 5 der extranodalen und nur 6 (= 12 % aller Fälle) der lymphonodösen Patientengruppe an, die insgesamt allerdings 54 % aller Patienten ausmacht.

Bei diesen lymphonodös-aleukämischen Patienten korreliert nur in einem Fall (Pat. 20) der niedrigen Blutlymphozytenzahl auch eine nur minimale Knochenmarklymphozytose. Bei den übrigen wies das Knochenmark zwischen 42 % und 90 % Lymphozyten auf. Somit erfolgt hier z. T. offenbar trotz intensiver Knochenmarkinfiltration keine Ausschwemmung der lymphatischen Zellen. Bei den untersuchten extranodalen Fällen entspricht die niedrige Blutlymphozytose durchwegs dem Knochenmarkbefund.

Bei einigen aleukämisch-milzdominanten Fällen (Pat. 39, 46, 47, 49) fand sich eine deutliche Knochenmarksinfiltration, doch nur drei dieser Patienten zeigten eine relative Blutlymphozytose über 60 %. Hier ergibt sich also der niedrige Wert der absoluten Blutlymphozyten aus der Gesamtleukozytopenie des Blutes und darf als Hypersplenieeffekt bewertet werden. In der Mehrzahl der Fälle (7/11) jedoch korreliert der Lymphozytopenie des Blutes die oben beschriebene geringe, oft nur nestförmige Lymphozytose

des Knochenmarks. Ein Patient (Pat. 47) stellt eine Ausnahme dar: Bei 70 % Knochenmarklymphozyten zeigt das Blut nur eine Lymphozytose von 42 %; hier allerdings wurden große, blastische Zellformen beobachtet, die unter Umständen einer Ausschwemmungsstörung unterliegen.

Das gesamte Phänomen einer meist geringen Lymphozytose des Blutes bei oft gigantischen Milzvergrößerungen der milzdominanten Fälle spricht dafür, daß die in diesen Milzen gebildeten lymphatischen Zellen in der Regel nur in geringem Umfang in die Blutbahn gelangen. Allerdings wird bei 5 milzdominanten Patienten (Pat. 33, 36, 46, 47, 48) das Auftreten plasmozytoider Zellen, die sich morphologisch in fließendem Übergang von Lymphozyten abgrenzen ließen, verzeichnet. Dies ließ sich bei 4 Fällen auf eine ausgeprägte Knochenmarkinfiltration zurückführen. Daß gleichzeitig aber die Milz entsprechende Zellen ausschwemmt, zeigt der Pat. 36, bei dem eine mehrfach dokumentierte Abnahme des plasmozytoiden Zellanteils von 80 auf 60 % nach Splenektomie erfolgte. Im Fall mit zunächst negativem Knochenmarkbefund (Pat. 33) ist die angegebene Fraktion plasmozytoid imponierender Lymphozyten minimal und auf Ausschwemmung aus der Milz zurückführbar (7 % der Leukozyten des Blutes = 244 Zellen/mcl).

2. Leukämische Fälle (lymphatische Zellen über 10.000/mcl):

Von den hier einzuordnenden 19 Fällen gehören nur 5 zum milzdominanten Verlaufstyp (Pat. 35, 36, 41, 43, 44). Die maximale Zellzahl liegt hier bei 60.000/mcl (Pat. 41). Ein Anteil von 20 - 40 % dieser Zellen weist plasmozytoide Morphologie auf. Da das Knochenmark in zwei Fällen nur einen geringen Anteil lymphatischer Zellen enthielt (Pat. 35 und 44), ist eine gewisse Ausschwemmung aus der Milz anzunehmen, zumal

hierfür bis zu 30% der Blutzellen eine deutlich plasmazytoide Morphologie beschrieben wird, die sich im Knochenmark nicht in gleicher Weise fand.

3. Hochleukämische Fälle mit Lymphozytenwerten über 100.000/mcl sind ausgesprochen selten und finden sich nur bei lymphonodösem Verlaufstyp, wobei sie klinisch von einer Lymphadenose nicht sicher zu unterscheiden wären.

Im Vergleich zur chronischen Lymphadenose (48, 101, 107), fällt eine starke Häufung im Bereich niedriger Lymphozytenzahlen auf. Im Bereich unter 4.000 Lymphozyten/mcl liegen nur 6 % der CLL-Patienten, aber 44 % unserer Immunozytom-Fälle. Hierbei sei noch einmal hervorgehoben, daß der größte Anteil (32 %) dieser Gruppe den milzdominanten und extranodalen Manifestationsformen zugehört und nur 12 % zur Gruppe der lymphonodösen, die vom Ausprägungsmuster auch hier der chronischen Lymphadenose äquivalent scheint. Entsprechend finden sich im hochleukämischen Bereich über 50.000 Lymphozyten/mcl, 30 % von CLL-Fällen, aber nur 14 % der Immunozytome, von denen wiederum nur 1 Fall (= 2 %) dem milzdominanten Verlaufstyp angehörte (Pat. 41).

4. PAS-Färbung und T-Zellanteil der Blutlymphozyten:

Bei 58 % der Fälle (29/50) wurde eine PAS-Färbung der peripheren Blutlymphozyten durchgeführt, in 16 dieser Fälle bestimmten wir zusätzlich nach der bereits beschriebenen Methode den Anteil der T-Lymphozyten.

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 8a und 8b dargestellt, wobei eine positive Reaktion in mehr als 65 % der Lymphozyten als pathologische Erhöhung gewertet wurde.

Pat. Nr.	Lympho/mcl	PAS %/score	T-Zellen (%)
1	242.000	80/110	1,5
3	50.000	91/121	
4	102.000	87/115	3
5	95.000	100/132	
6	215.000	93/102	2
7	87.500	65/ 57	2
13	15.800	77/ 83	3,2
15	6.000	90/134	
16	5.000	65/ 73	40
24	4.200	94/135	43
33	4.500	95/117	16
40	8.500	72/ 83	2
41	60.000	100/117	3

Tab. 8 a: Fälle mit Erhöhung des Anteils
PAS-positiver Lymphozyten

13 von 29 untersuchten Patienten wiesen einen Anteil von über 65 % PAS-positiven Lymphozyten im Blutausschlag auf. In dieser Gruppe finden sich alle hochleukämischen Verläufe (Pat. 1, 3, 4, 5, 6, 7, 41). Demnach korreliert der Anteil PAS-positiver Lymphozyten dem Überwiegen von B-Zellen bei erfolgter Ausschwemmung, die in ihren absoluten Werten zwar unterschiedlich stark sein kann, nach ihren relativen Verhältnissen (s. z. B. Pat. 1 und 40) jedoch ähnlich ist. Zum anderen enthält diese Gruppe Patienten mit hochnormalen bis niedrig-leukämischen Lymphozytenwerten im peripheren Blut. Mit Ausnahme des Pat. 33, bei dem lediglich ein geringfügiger, nestförmiger Knochenmarksbefall gegeben war, zeichnen sich alle

diese Fälle durch eine sehr ausgeprägte lymphatische Knochenmarksinfiltration aus. Dies könnte darauf hinweisen, daß ein über 65 % erhöhter PAS-Gehalt (ebenso wie die Verminderung des T-Zellanteils) als Beleg für die Ausschwemmung der krankheitsspezifischen Zellelemente in das periphere Blut bewertet werden kann, wie sie bei der ausgeprägten Knochenmarksinfiltration dieser Patienten auch zu erwarten ist.

Pat. Nr.	Lympho/mcl	PAS %/score	T-Zellen (%)
10	20.900	54/59	3,2
11	17.000	56/31	
14	10.000	55/60	21
20	720	60/70	36
25	4.300	35/40	
37	720	40/48	48
39	300	47/62	40
17	3.900	46/71	
18	1.700	31/80	22
32	2.470	8/ 9	
36	12.000	27/32	42
44	12.000	27/35	
45	780	57/70	
46	2.800	48/100	
47	1.100	13/	
50	750	31/10	

Tab. 8 b: Fälle mit Normal- und Grenzwerten in der PAS-Färbung der Blutlymphozyten

16/29 boten einen PAS-positiven Zellanteil unter 65 %. Dabei fanden sich besonders niedrige Werte gehäuft bei Fällen ohne Hinweise auf eine Genera-

lisation (belegt im Knochenmark, z. B. für die Pat. 32 und 50) und auch bei solchen mit niedriger Leukozytose, aber hohem Anteil plasmazytoider Zellen (z. B. Pat. 25, 36, 44, 47). Werte zwischen 40 und 65 % scheinen z. T. einer Ausschwemmung zu korrelieren (z. B. Pat. 10, 11, 14), in anderen Fällen scheint ein solcher Zusammenhang nicht gegeben (Pat. 20, 17, 45, 46). Insgesamt läßt sich aus dem Dargestellten folgern, daß positive PAS-Reaktionen bei mehr als 65 % der Blutlymphozyten eine Ausschwemmung zu belegen scheinen, niedrigere Werte eine solche jedoch nicht ausschließen lassen, wobei eine Tendenz dahingehend besteht, daß die Wahrscheinlichkeit einer Ausschwemmung um so geringer ist, je niedriger der PAS-Index ist.

Ähnlich wie die Ergebnisse der PAS-Färbung stellt sich auch der Anteil von T-Lymphozyten im peripheren Blut sehr variabel dar. Offensichtlich ist, daß er sehr stark bis extrem erniedrigt ist bei allen leukämischen Verläufen (s. Tab.8a/b). Dagegen finden sich bei einer Reihe von Fällen mit normalen bis grenzwertig hohen Lymphozytenwerten niedrignormale T-Zell-Anteile (Pat. 16, 20, 24, 37, 39). Betont werden muß, daß dieser T-Zell-Anteil immer im unteren Normbereich lag, hochnormale Werte wurden nicht gefunden. Bei allen diesen Patienten war zum Zeitpunkt der T-Zellmessung ein Knochenmarksbefall verifiziert und in zwei weiteren Fällen (Pat. 33, 18) mit relativ geringer Knochenmarksinfiltration fand sich dennoch ein deutlich reduzierter T-Zell-Anteil. Daraus läßt sich schließen, daß eine Alteration des quantitativen Anteils der T-Lymphozyten zumindest in diskreter Ausprägung bei allen untersuchten Fällen zu vermuten ist, diese Normabweichungen aber nur bei sehr entwickelten Krankheitsbildern streng zu den pathologischen Veränderungen der B-Zell-Reihe korrelieren.

b) Erythrozytenwerte:

Von den 50 Patienten litten insgesamt 28 % (14/50) an einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Anämie mit Erythrozytenzahlen unter 3,5 Mio./mcl. 58 % wiesen Werte zwischen 3,5 und 5 Mio. und nur 14 % solche über 5 Mio./mcl auf.

Erythrozyten in Mio./mcl	alle Fälle n = 50	lymphonod. Typ	extranod. Typ	lienaler Typ
3,5	14 (28 %)	6 (22 %)	-	8 (44,5 %)
3,5 - 5	29 (58 %)	18 (67 %)	2 (40 %)	9 (50,0 %)
5	7 (14 %)	3 (11 %)	4 (60 %)	1 (5,5 %)

Tab. 9: Erythrozyten bei Erstaufnahme

Vergleicht man die Werte der roten Zellreihe unter den einzelnen Ausbreitungstypen, so finden sich deutliche Unterschiede: 8/18 (= 44 %) der milzdominanten Patienten waren mit Erythrozytenwerten unter $3,5 \times 10^6$ /mcl deutlich anämisch, während dies nur für 6/27 (= 22 %) der lymphonodösen und für keinen der extranodalen Patienten zutraf. Bei letzterer Patientengruppe lag bei 3/5 Patienten die Erythrozytenzahl in einer Größenordnung über 5×10^6 .

Setzt man die Anzahl der Erythrozyten in Beziehung zur zirkulierenden Lymphozytenzahl, so ergänzt sich das Bild einer deutlich häufiger anzutreffenden Anämie bei milzdominanten Verlaufsformen um den Sachverhalt, daß bei diesen Fällen auch vermehrt aleukämische und sogar lymphozytopenische Verhältnisse anzutreffen sind. Von den 8 anämischen milzdominanten Patienten zeigten 2 normale absolute Lymphozytenzahlen zwischen 1500 und 3500 Zellen/mcl, 4 Patienten lagen sogar unter 1500 Lymphozyten/mcl und lediglich 2 (Pat. 41 und 43) verliefen eindeutig leukämisch mit 30.000 bzw. 70.000 Lymphozyten/mcl. Von den insgesamt 20 %

leukämischer Patienten waren andererseits nur 4 eindeutig anämisch.

Erwartungsgemäß zeigten die extranodalen Immunozytome die geringsten Veränderungen im peripheren Blutbild: Alle Fälle boten anfangs weder eine Anämie noch leukämische Zeichen.

c) Thrombozytenwerte:

Thrombozyten pro mcl	alle Fälle n = 50	lymphonod. Typ	extranod. Typ	lienaler Typ
100.000	28 (56 %)	15 (55,5 %)	8 (44,5 %)	5 (100 %)
50 - 100.000	17 (34 %)	10 (37,5 %)	7 (39,0 %)	-
50.000	5 (10 %)	2 (7,5 %)	3 (16,5 %)	-

Tab. 10: Thrombozyten bei Erstaufnahme

Die sich hinsichtlich der Blutplättchen ergebenden Werte sind in Tab. 10 dargestellt. 56 % aller Patienten hatten zum Zeitpunkt der Ersterhebung mehr als 100.000 Thrombozyten/mcl, darunter alle extranodalen Manifestationen, 55,5 % der vorwiegend lymphonodösen und 44 % der milzdominanten Erkrankungen.

Schwerere Thrombozytopenien unter 50.000/mcl waren nur in 10 % aller Fälle anzutreffen, wobei die milzdominanten mit 16,5 % gegenüber 7,5 % bei den lymphonodösen überwogen. Nur einer dieser fünf Patienten (Pat. 21) war nicht gleichzeitig anämisch; 2 Patienten (Pat. 46 und 48) litten bei exzessivem Milztumor an einer ausgeprägten Panzytopenie. Patient 41 bot als einziger einen hochleukämischen Verlauf bei Thrombozytopenie.

d) Verhalten der Immunglobulin-Werte:

Da Anamnese und klinischer Verlauf in vielen Fällen durch eine Immundefizienz gekennzeichnet waren, und das Auftre-

ten von monoklonalen Immunglobulinen charakteristisch für das Immunozytom sein kann, erscheint die Betrachtung der Immunglobuline im Serum von besonderer Bedeutung.

1. Verminderung der polyklonalen Ig:

Insgesamt fiel bei 18 % der Patienten zum Zeitpunkt der Ersterhebung eine deutliche Verminderung der Immunglobuline auf, wovon bei 14 % die Hypogammaglobulinämie alle 3 Ig-Klassen betraf. Unter diesen Fällen befand sich kein extranodaler Manifestationstyp.

Ig in g/%	alle Fälle n = 50	lymphonod. Typ	extranod. Typ	lienaler Typ
0,5 - 0,8	9 (18 %)	7 (26 %)	-	2 (11 %)
0,8 - 1,0	7 (14 %)	3 (11 %)	1 (20 %)	3 (17 %)
1,0 - 1,5	18 (36 %)	8 (30 %)	4 (80 %)	6 (33 %)
1,5	16 (32 %)	9 (33 %)	-	7 (39 %)

Tab. 11: Quantitative Verteilung der Immunglobuline

Der Rest der Patienten zeigte ein Defizit von nur einer (IgG) bzw. zwei (IgA, M) Klassen, wobei in erstgenanntem Fall eine IgM-Paraproteinämie bestand, bei letzterem eine Bence-Jones-Proteinurie.

2. Polyklonale Immunglobuline im Normbereich:

14 % der Patienten verfügten über Ig-Konzentrationen im unteren Normbereich (0,8 - 1 g%). Nur 2 von ihnen wiesen in der quantitativen Analyse eine normale Verteilung der Immunglobulinklassen auf. 2 weitere waren in allen Klassen defizient, 1 (milzdominanter) Patient bot eine Erniedrigung von IgG- und IgA-Werten, 1 lediglich eine Verminderung des IgA. Unter den 36 % mit hoch normalen Werten fanden sich keine ausgeprägten Antikörpermangelbilder. Nur in 2 Fällen waren zwei Subklassen betroffen (jeweils IgA

und M); in 3 weiteren Fällen war einmal IgG und IgA (2x) reduziert.

3. Erhöhungen der Immunglobulinwerte:

Zu den 32 % der Fälle mit erhöhten Ig-Werten zählten erwartungsgemäß zwei Drittel der paraproteinsezierenden Immunozytome (10/14 Patienten). Nur 3 dieser 10 Patienten litten bei monoklonaler Gammopathie an einem Mangel der beiden anderen polyklonalen Fraktionen. 7 weitere Fälle dieser Gruppe zeigten ebenfalls eine monoklonale Gammopathie ohne Erniedrigung der polyklonalen Immunglobulin-Klassen. Von den verbleibenden 6 Patienten mit deutlicher Hypergammaglobulinämie ohne Monoklonalität litten 2 zu diesem Zeitpunkt an septischen Temperaturen; in 2 Fällen entwickelte sich im weiteren Verlauf eine monoklonale Gammopathie vom Typ IgM-lambda, das bei Diagnosestellung nicht nachweisbar war.

e) Spezielle Analyse der Paraproteinämien:

Bei 17 Patienten insgesamt (34 %) ließ sich primär oder im Verlauf immunoelektrophoretisch eine monoklonale Immunglobulinbildung nachweisen. Davon wiesen 5 Patienten zusätzlich eine Leichtketten-Proteinurie vom Kappa- (3 Patienten) oder Lambda- (2 Patienten) Typ auf. In einem Fall war lediglich ein isoliertes Bence-Jones-Protein vom Kappa-Leichtketten-Typ nachweisbar. Zur Verteilung auf die einzelnen Subentitäten s. Tab. 6. Auffallend ist, daß bei keinem der extranodalen Formen bei Diagnosestellung ein monoklonales Immunglobulin anzutreffen war, während sie sich lymphonodös mit 37 % (10/27) und milzdominant mit 33,3 % (6/18) relativ gleichmäßig verteilten. Dies Verhältnis sekretorischer zu asekretorischen Immunozytomen liegt etwas über dem in anderen Studien angegebenen (50,95), wobei jedoch dort nur primäre Befunde verwertet sind. Vergleicht man die Verteilung der monoklonalen Im-

mungglobulinklassen, so findet man ein deutliches Überwiegen von IgM mit 78,5 % (11/14), gegenüber 21,4 % IgG (3/14). Von den bestimmten Leichtketten fand sich eine Mehrzahl im kappa-Bereich (11/16) gegenüber lambda (5/16). Bei einem IgG-lambda-Paraprotein lag zu Beginn der Erkrankung eine Diklonalität im IgG-Bereich (Pat. 14) vor, die jedoch unter therapeutischen Einflüssen im weiteren Verlauf zurückging und schließlich nicht mehr nachweisbar war. 3 Patienten (Pat. 1, 4, 28) entwickelten erst im Verlauf eine monoklonale Gammopathie; sie wurden in die oben angeführten Zahlen mit einbezogen.

6. Einteilung nach dem Schema von Rai

Für die chronische Lymphadenose wurde von Rai et al. (82) eine "Stadieneinteilung" entworfen (s. Abb. 4), die die Ausdehnung der Erkrankung am Vorliegen von Lymphozytose, Lymphknotenvergrößerungen, Milz- und Leberschwellung, Anämie und Thrombozytopenie mißt.

Stadium	O: Lymphozytose im peripheren Blut und im Knochenmark.
Stadium	I: Stadium O mit Lymphknotenvergrößerung.
Stadium	II: Stadium O mit Leber- und/oder Milzschwellung, mit oder ohne Lymphknotenvergrößerung.
Stadium	III: Stadium O mit Anämie (Hb $\leq$ 11 g%) mit oder ohne Lymphknotenvergrößerung, Leber- und/oder Milzschwellung.
Stadium	IV: Stadium O mit Thrombopenie ($< 100.000/mcl$) mit oder ohne Anämie, Lymphknotenvergrößerung, Leber- und/oder Milzschwellung.

Abb. 4: Klinische Stadieneinteilung der chronischen Lymphadenose nach Rai.

Da diese Einteilung der klinischen Prognose gut korreliert, sei sie versuchsweise in einer modifizierten Form auch auf das der chronischen Lymphadenose verwandte Immunozytom an-

gewandt. Allerdings ist eine Modifizierung notwendig, die aber die Vergleichbarkeit mit der CLL nicht wesentlich beeinflußt. Unter unseren Immunozytom-Patienten findet sich eine erhebliche Anzahl von Fällen mit z. T. imponierenden Lymphomen oder Milztumoren ohne primär nennenswerte Knochenmarkinfiltration. Andererseits geht ein möglicherweise sogar ausgedehnter Knochenmarksbefall nicht zwangsläufig mit einer Ausschwemmung der pathologischen Zellfraktion einher. Die Kriterien des Stadiums O (das im übrigen bei keinem unserer Patienten vorlag) den anderen Stadien als implizit vorauszusetzen, gibt daher für das Immunozytom keinen Sinn. Außerdem haben wir (nicht-lienalen und nicht-hepatischen) extranodalen Befall dem nodalen gleichgesetzt.

Demnach gilt für:

Stadium I: Lymphknotenschwellung oder extranodale Manifestation.

Stadium II: Leber- oder Milzschwellung.

Stadium III: Stadium I oder II mit Anämie.

Stadium IV: Stadium I, II oder III mit Thrombopenie.

RAI-Stadium	lymphonod. Typ	extranod. Typ	lienaler Typ	alle n = 50	CLL (48
O	-	-	-	-	2 %
I	-	5 (100 %)	-	5 (10 %)	44 %
II	11 (41 %)	-	9 (50 %)	20 (40 %)	36 %
III	3 (11 %)	-	-	3 (6 %)	9 %
IV	13 (48 %)	-	9 (50 %)	22 (44 %)	9 %

Tab. 12: RAI-Stadien bei Immunozytomen und einem Vergleichskollektiv CLL.

Insgesamt fällt bei obiger Aufstellung die Häufung von Rai I bei extranodalen Verlaufstypen auf und die große Anzahl von

lienalen und lymphonodösen Fällen in Stadium IV. Milz- und/oder Lebervergrößerungen kommen entweder im Rahmen einer generalisierten lymphatischen Proliferation vor, wie beim lymphonodösen Typ oder umschrieben, entsprechend dem milzdominanten Typ. Eine Anämie (Rai III) tritt in der Regel nur kurzfristig allein auf und ist meist von einer Thrombozytopenie begleitet. Die resultierende Häufung im Stadium Rai IV ist bei den lymphonodösen Typen Ausdruck einer die Hämatopoese verdrängenden lymphatischen Knochenmarksinfiltration, bei den milzdominanten Verlaufstypen die einer Hypersequestration durch die massive Milzvergrößerung im Sinne eines Hypersplenismus.

Verglichen mit der chronischen Lymphadenose (s. Tab. 12) fällt das weit geringere Vorliegen von Fällen mit Lymphknotenvergrößerung ohne Milz-Lebervergrößerung (= Rai I) bei Immunozytomen auf, während Rai II (Milz/Lebervergrößerung mit oder ohne Lymphknotenvergrößerung) in vergleichbarer Größenordnung liegt, auch wenn man die lymphonodöse Gruppe für sich nimmt (41 % dieser Gruppe gegenüber 36 % bei CLL). Dies bedeutet zunächst nur, daß offenbar bei Immunozytom regelmäßiger als bei CLL parallel zur lymphatischen Proliferation der Lymphknoten eine solche in der Milz zu klinisch erfaßbarer Splenomegalie führt.

Insgesamt kann diese Häufung in Rai II und IV gegenüber CLL somit als Zeichen gesteigerter Progredienz des Immunozytoms gegenüber der CLL gedeutet werden und erinnert an die Häufung anamnestisch raschen Lymphknotenwachstums (39 % der Fälle) gegenüber der Situation bei CLL (4 %).

7. Entwicklung der Krankheitsparameter während des Ver-
laufs. therapeutische Maßnahmen

a) Lymphozytenzahlen im Verlauf:

Für die chronische Lymphadenose ließ sich belegen, daß ihre Lymphozytenverdoppelungszeit eine für den Einzelfall individuelle Konstante darstellt (103), die der Prognose invers korreliert (103). Eine Bestimmung der Lymphozytenverdoppelungszeit im Krankheitsverlauf ohne therapeutische Störeinflüsse waren nur für einen Teil der leukämischen Immunozytomfälle unseres Patientenkollektivs möglich. Hierbei wurden zunächst typische Lymphozyten und plasmazytoide Lymphozyten zusammengefaßt, da die morphologischen Übergänge fließend sind und von verschiedenen Auswertern unterschiedlich gehandhabt werden konnten.

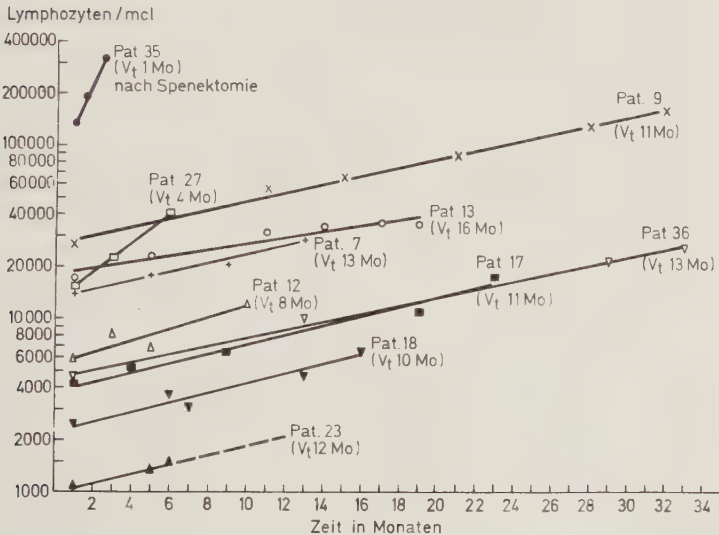


Abb. 5: Lymphozytenanstieg bei leukämischen Verlauf ohne Therapie (V_t = Lymphozytenverdoppelungszeit in Monaten)

Mit einer exponentiellen Lymphozytenverdoppelungszeit zwischen einem Monat und 50 Monaten (Mittel 13 Monate) stiegen die Lymphozytenzahlen aller lymphonodösen Patienten, die primär eine sichere Erhöhung der Lymphozytenzahlen über 5.000/mcl aufwiesen. Auch bei lymphonodösen Patienten mit nicht sicher primär erhöhten Werten läßt sich, sofern sie lang genug und ohne Therapie verfolgbar waren, in jedem Fall ein langsamer exponentieller Anstieg der Lymphozytenwerte belegen (vergl. Abb. 5).

Die Lymphozytenzahlen der milzdominanten Patienten lagen nur bei wenigen Patienten schon bei Diagnosestellung über der Normgrenze. Alle diese Patienten entwickelten mit wechselnder Steilheit leukämische Verläufe bis zu Werten über 200.000 (Fall 35). Auffallend ist die Entwicklung z. B. bei Patient 36 (s. Kasuistik), der über lange Zeit nur einen minimalen Anstieg, nach Splenektomie sogar einen Zellabfall zeigte, schließlich aber einen scheinbar steilen Umschlag aufwies, der sich nur bei semilogarithmischer Darstellung als Funktion einer exponentiellen Zellverdoppelung ausweist (s. Abb. 5). Auffallend ist auch, daß bei subtiler Analyse auch aus den zunächst aleukämischen milzdominanten Fällen in unterschiedlichem Abstand nach Splenektomie häufig wenigstens niedrigleukämische Verläufe hervorgehen können (s. Pat. 33, 37, 38, 39, 45, 46, 50). Hinsichtlich der Fraktion plasmazytoider Zellen sind einige kasuistische Beobachtungen bemerkenswert: So trat bei Pat. 1 (s. Fall-Grafik Abb. 6) im dritten Jahr einer kleinzelligen lymphatischen Systemerkrankung, die nach allen zugänglichen Parametern einer chronischen Lymphadenose entsprach, peripher eine auffallende Fraktion plasmazytoider Lymphozyten (anfangs 3 %, später 16 %), sowie typischer Plasmazellen (1 %) auf. Gleichzeitig entwickelte sich eine polyklonale IgG-Vermehrung und eine monoklonale IgM-kappa-Paraproteinämie. Das identi-

sche Phänomen war bei Patient 4 (s. Fall-Grafik Abb. 7) feststellbar. Hier zeigten sich unter polyklonaler IgG-Vermehrung und schließlich IgM-Paraprotein-Entwicklung erstmals zwei Jahre nach Krankheitsbeginn 4 % plasmazytoider Lymphozyten, die schließlich 15 % erreichten. Die Histologie vor der Manifestation einer monoklonalen Gammopathie bot ein pseudofollikuläres Bild, sehr ähnlich einer CLL und war anhand plasmazytoider Zellen einem Immunozytom zuzuordnen.

Patienten, die bereits primär einen hohen Anteil plasmazytoider Zellen aufwiesen, entwickelten einen langsamen Anstieg dieser Zellfraktionen im weiteren Verlauf. Dies gilt gleichermaßen für milzdominante Verläufe mit plasmazytoiden Zellen im Blutbild (Pat. 36, 41, 44, 46, 47, 48).

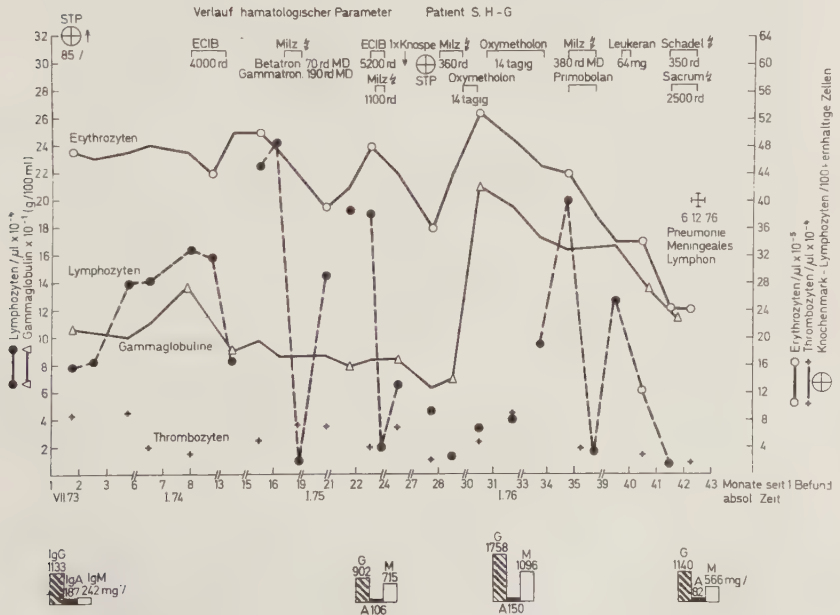


Abb. 6: Verlauf hämatologischer Parameter Pat. 1

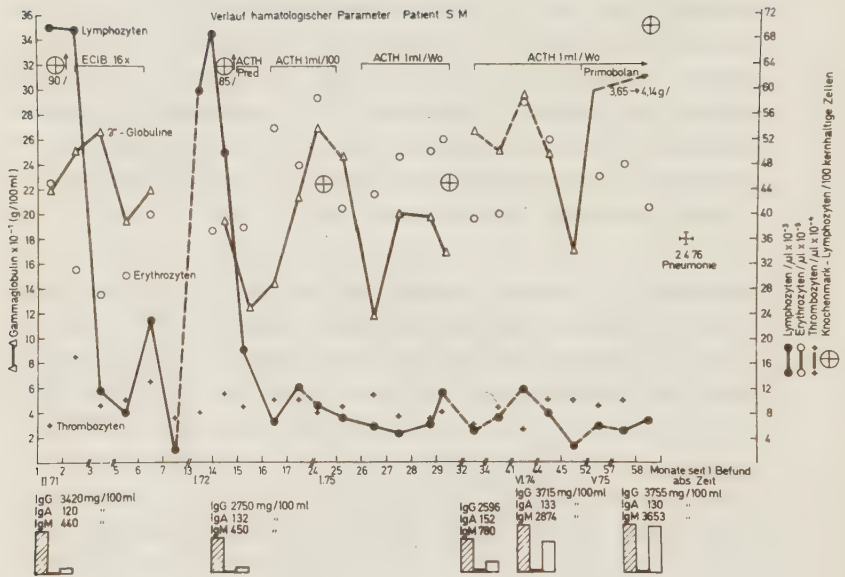


Abb. 7: Verlauf hämatologischer Parameter Pat. 4

b) Entwicklung der Knochenmarksinfiltration im Krankheitsverlauf:

Bei Patienten, die eine Infiltration des Knochenmarks mit Lymphozyten und plasmazytoiden Zellen über 40 % der kernhaltigen Zellen aufwiesen, wurden in der Regel keine weiteren Kontrollen durchgeführt.

Von den seltenen lymphonodösen Patienten mit nicht sicherer Vermehrung lymphatischer Zellen im Knochenmark (Pat. 20 und 21) war in einem Falle (Pat. 21) anlässlich der Autopsie bereits einen Monat nach Diagnosestellung eine

deutliche Vermehrung von Lymphozyten und Plasmazellen, stellenweise auch nestförmig, zu finden. Bei 2 weiteren Patienten (Pat. 7, 14) mit durchschnittlich 25% Lymphozyten, bei jedoch sicher herdförmig stärkerer Vermehrung, war im Verlauf von 2 Jahren kein sicherer Anstieg dieser umschriebenen Infiltration zu verifizieren.

Bei einem Patienten mit extranodaler Manifestation (in der Schleimhaut, Pat. 29) ohne histologischen Beleg für Knochenmarkinfiltration war auch nach 2 Jahren keine Lymphozytenvermehrung im Knochenmark zytologisch nachweisbar. Bei dem beschriebenen Patienten mit pulmonalem Immunozytom (Pat. 30) blieb auch nach 3 Jahren die Knochenmarkszytologie ohne Beleg für Generalisation (4% Lymphozyten). In einem weiteren Fall (Pat. 31) mit cutaner Manifestation blieb das Knochenmark nach einem Jahr ohne Nachweis einer Lymphozytenvermehrung. Auch bei einem zweiten Patienten (Pat. 28) war das Knochenmark mehr als 10 Jahre nach der Erstmanifestation der Erkrankung zytologisch weitgehend unauffällig. Unter den milzdominanten Fällen wies bei einem gut kontrollierten Patienten (Pat. 32) die Histologie des Knochenmarks zunächst keinerlei Vermehrung auf; zwei Jahre nach Diagnosestellung zeigten sich jedoch histologisch bereits nestförmige lymphatische Zellvermehrungen mit Beimengung von Plasmazellen und Mastzellen und nach weiteren 2 Jahren war dieser Knochenmarksbefall in Form einer diskreten Vermehrung (19%) auch zytologisch nachweisbar.

Ähnlich nahm bei Pat. 37 eine zunächst nur histologisch sichere herdförmige Infiltration, bei der zytologisch nur 2 % Lymphozyten vorlagen, innerhalb von 2 Jahren auf stellenweise 50 % Lymphozyten im zytologischen Ausstrich zu. Vergleichbar ist die Situation bei Pat. 50: Eine Knochenmarkshistologie zeigte eine umschriebene, meist endostal begrenzte Zellvermehrung, die zytologisch zunächst nicht erfaßt war, jedoch nach einem Jahr auch in der zytologi-

schen Beurteilung mit 24 % lymphatischer Zellen deutlicher ausgeprägt war.

In einem weiteren Verlauf (Pat. 34) konnte zunächst histologisch und zytologisch keine Infiltration nachgewiesen werden, jedoch war in der zytologischen Beurteilung nach 2 Jahren ein Anstieg der Lymphozyten im Knochenmark auf 20 % zu verzeichnen.

Ein Patient wies bei Diagnosestellung (nach langer Latenz) eine unsichere Vermehrung auf 15 % in der zytologischen Differenzierung auf, ein Jahr später jedoch war die Lymphozytenzahl im Knochenmark bereits auf 45 % angestiegen.

Bei einem einzigen Patienten mit milzdominantem Verlaufstyp (Pat. 42) war über vier Jahre keine Knochenmarkinfiltration nachweisbar. Hier ist jedoch zu erwähnen, daß er im Verlauf eine umschriebene Infiltration der Magenschleimhaut entwickelte.

Insgesamt also läßt sich festhalten, daß einerseits bei allen Fällen, die einer histologischen Knochenmarksuntersuchung mit negativem Ergebnis unterzogen wurden, im weiteren Verlauf eine histologische oder zytologische Knochenmarkinfiltration nachweisbar wurde. Darüber hinaus ist auch bei zunächst nur nestförmiger lymphatischer Knochenmarksinfiltration (Pat. 37, 50) die zytologisch nicht erfaßbar war, im weiteren Verlauf eine ausgeprägte, zytologisch dokumentierbare Lymphozytenvermehrung aufgetreten. Die Expansion im Knochenmark ist um so bemerkenswerter, als sie vom negativen zum deutlich positiven Befund (Pat. 32, 34), wie auch vom umschriebenen zum disseminierten Befall (Pat. 37, 50) nach Splenektomie fortschritt.

c) Wachstum und Ausbreitung in lymphatischen und extralymphatischen Organen während des Krankheitsverlaufes:

Bei den lymphonodösen Zellen zeigten sämtliche Lymphknoten im weiteren Verlauf eine Größenzunahme. Sofern initial

nur einzelne Regionen befallen waren, war im weiteren Verlauf in jedem Falle ein mehr oder weniger ausgeprägter Befall anfangs freier Lymphknotenregionen klinisch-palpatologisch festzustellen. Die Wachstumsgeschwindigkeit der Lymphome wurde in der Regel mit "Mittel" dokumentiert, was einer Organverdoppelungszeit nicht rascher als 6 Monate entspricht. Bei 6 Patienten wuchsen jedoch die Lymphknoten auffallend rasch (Pat. 2, 6, 8, 13, 14, 18). Die gleichzeitig ansteigenden Lymphozytenwerte zeigten in diesen Fällen besonders kurze Verdoppelungszeiten (1, 5, 6, 10 Monate).

Die Milz der primär lymphonodösen Patienten, die ja nie krankheitsdominant war und klinisch nur vereinzelt Ausmaße erreichte, die den kleinsten Vergrößerungen bei primär lymphonodösen Fällen vergleichbar waren, wurde nur in einem Fall (Pat. 7) im weiteren Krankheitsverlauf mit einer Größe von 12 cm unter dem Rippenbogen "krankheitsdominant"; zu diesem Zeitpunkt lag bei dem Patienten gleichzeitig eine schwere Immunhämolyse vor. Besondere Beachtung verdienen extralymphatische Infiltrationen des malignen Lymphoms: An Infiltrationen im Bereich des Nervensystems wurde in einem Fall (Pat. 27) ein kirschgroßer Herd im Bereich der inneren Kapsel bei fehlenden gleichzeitigen Meningiosezeichen und bei einem Patienten (Pat. 1) eine Cauda equina-Infiltration verifiziert, bei einer Patientin (Pat. 9) entwickelte sich eine diffuse Meningeose, bei einem lymphonodösen Verlauf bildete sich ein umschriebenes Hautinfiltrat (Pat. 2) an der Oberlippe, in einem weiteren Fall (Pat. 18) traten rezidivierende Infiltrationen in die Kieferhöhle und in den Nasen-Rachenraum auf, ein Patient (Pat. 8) entwickelte diffuse streifige Lungeninfiltrate.

Eine Stadienänderung in der Ann-Arbor-Einteilung (27) ergab sich in keinem der lymphonodösen Fälle, da sämtliche ja primär in ein Stadium der Generalisation (mit Knochenmark- und/oder Leberbefall) einzustufen waren.

Milzdominante Fälle zeigten in der Regel (15/18 Fälle) auch in jahrelangem Verlauf keinerlei klinisch erfaßbare Lymphknotenvergrößerungen. In einem Fall, der zunächst keiner Splenektomie unterzogen wurde, entwickelte sich das Vollbild eines lymphonodösen Verlaufes (Pat. 35); in zwei weiteren Fällen (Pat. 36, 44) entwickelten sich 6 bzw. 10 Jahre nach Diagnosestellung sehr kleine Lymphknotenschwellungen in 1 - 2 Regionen.

In einem Fall mit milzdominanter Ausprägung (Pat. 42) trat im weiteren Verlauf eine umschriebene lymphoplasmozytoide Infiltration der Magenschleimhaut auf.

Bei den Patienten mit primär extralymphatischer Manifestation entwickelten zwei (Pat. 31, 32) im weiteren Verlauf umschriebene Lymphknotenvergrößerungen in einer Region, die in keinem direkten anatomischen Bezug zum Primärinfiltrat standen. Bei zwei weiteren Patienten (Pat. 28, 29) entstanden in einer gleichsam "springenden" Ausbreitungsform neue extralymphatische Infiltrate. So trat bei Pat. 28 nach lokaler Therapie eines Lid-Infiltrates im weiteren Krankheitsverlauf ein Infiltrat am rechten Oberarm, der linken Wange, dem harten Gaumen, der Hüftregion und intrapulmonal auf. Bei einer weiteren Patientin (Pat. 29) mit primären Infiltraten an der Wange und im Gesäßbereich entwickelte sich nach deren Strahlenbehandlung ein Infiltrat in der Mamma, im Kieferhöhlen-Nasenbereich und im Kleinhirn.

Bei dem Patienten mit primär pulmonalem Befall (Pat. 30) traten innerhalb bisher über 3 Jahren Beobachtungszeit keine weiteren Infiltrationen hinzu.

(Ausführliche Darstellung der extranodalen Verläufe im kasuistischen Teil).

d) Beeinträchtigung der Hämatopoese im Krankheitsverlauf:

Von den lymphonodösen Patienten war die Mehrzahl schon bei Diagnosestellung durch eine ausgeprägte Beeinträchti-

gung der Erythrozyten- und Thrombozytenbildung auf dem Boden der lymphatischen Knochenmarksinfiltration gekennzeichnet. Diese entwickelte sich im weiteren Krankheitsverlauf mehr oder weniger rasch progredient, wobei die Geschwindigkeit der weiteren Anämie- und Thrombozytopenie-Entwicklung der lymphatischen Expansion parallel ging. Zwölf Patienten waren bei Diagnosestellung noch nicht anämisch oder thrombozytopenisch (entsprechend einem Stadium Rai II). Vier davon entwickelten in der bisherigen Beobachtungszeit (von 4/8/11/43 Monaten) keine Beeinträchtigung der Hämatopoese. Die übrigen entwickelten in unterschiedlichen Intervallen nach Diagnosestellung Anämie und Thrombozytopenie (im Sinne eines Überganges ins Stadium Rai III und IV). Die Dynamik dieser Entwicklung ist jedoch bei den meisten Fällen durch das Einwirken verschiedener Therapieverfahren nicht sicher zu beurteilen; die Therapienotwendigkeit ergab sich jedoch in der Regel aus der zunehmenden Expansion des lymphatischen Wachstums in Lymphknoten oder in Form rasch ansteigender Blut-Lymphozytenwerte. Von den 18 Patienten mit milzdominantem Verlauf wies ein Großteil (9) bei Diagnosestellung keine deutliche Reduktion der Erythrozyten- und Thrombozytenzahlen auf und war in der Regel als Stadium Rai II zu klassifizieren. Im weiteren Verlauf wurden zwei dieser Patienten durch eine Immunhämolyse anämisch; nach medikamentöser Behandlung normalisierten sich diese Werte jedoch. Nur bei einem Patienten (Pat. 35), der in einem Rai-Stadium II diagnostiziert wurde, entwickelte sich unter gleichzeitigem Auftreten deutlicher Lymphome 36 Monate nach Diagnosestellung eine zunehmende Anämie und Thrombozytopenie.

Von den 8 Patienten mit milzdominantem Verlauf, die bereits bei Diagnosestellung Anämie und/oder Thrombozytopenie aufwiesen, war diese bei 2 Patienten (Pat. 43 und 49) auf eine Immunhämolyse zurückzuführen, deren effektive Behandlung bei einem Patienten (Pat. 49) zu völliger

Normalisierung führte. Bei 4 Patienten (Pat. 38. 41. 47, 50) stiegen nach therapeutischer Splenektomie die Erythrozyten- und Thrombozytenwerte in den Normbereich an. Demnach war die Reduktion dieser hämatologischen Parameter nicht auf Einschränkung der Hämatopoese durch lymphatische Knochenmarksinfiltration, sondern auf vermehrte Sequestration im Sinne eines Hypersplenismus zurückzuführen. Nur bei einem einzigen Patienten (Pat. 46) erholte sich auch nach Splenektomie die Erythrozyten- und die Thrombozytenzahl nicht ausreichend. Hier lag gleichzeitig eine dichte lymphatische Infiltration des Knochenmarks vor.

Zusammenfassend ist demnach an die milzdominanten Fälle hinsichtlich der Hämatopoese-Einschränkung ein anderer Maßstab als an die lymphonodösen Fälle zu legen; die Rai-Klassifizierung wird der Besonderheit dieses Verlaufstyps offenbar nicht gerecht. In der Regel ist eine Zytopenie bei milzdominanten Fällen auf Hypersplenismus oder Immunhämolyse zurückzuführen, während sie bei lymphonodösen Fällen eine reale Einschränkung der Hämatopoese durch Knochenmarkinfiltration widerspiegelt. Der selten (Pat. 35) beobachtete Übergang einer nicht-eingeschränkten in eine real eingeschränkte Hämatopoese war von einem gleichzeitigen Umschlag des Verlaufstyps von milzdominant in lymphonodös begleitet.

Die Patienten mit extranodalem Verlaufstyp wiesen in keinem Falle bei Diagnosestellung oder im weiteren Verlauf eine Beeinträchtigung der Hämatopoese auf.

e) Verhalten der Immunglobulinwerte im Krankheitsverlauf:

Bei den Patienten mit lymphonodöser Krankheitsausprägung können wir zwischen solchen unterscheiden, die primär oder im Verlauf eine Paraproteinämie entwickelten (10/27 Fälle) und solchen, die kein Paraprotein zeigten (17/27).

Der nicht-paraproteinämische Verlauf war demnach deutlich häufiger bei den lymphonodösen Fällen. Bei 13 dieser 17 Patienten nun ließ sich im Krankheitsverlauf eine ausgeprägte, protrahiert verlaufende Abnahme der Gammaglobulinwerte in sämtlichen Immunglobulinklassen beobachten. Typische Verläufe stellen z. B. Pat. 2 mit einer Abnahme von 0,6 g% Gammaglobulin auf 0,2 g% innerhalb 11 Monate oder Pat. 9 mit einer Abnahme von 0,8 auf 0,36 g% innerhalb von 45 Monaten oder Pat. 17 mit einer Abnahme von 1,1 auf 0,62 g% Gammaglobulin innerhalb 76 Monaten dar. In der Regel geht diese progrediente Verminderung der Immunglobuline der krankheitsspezifischen lymphatischen Expansion weitgehend parallel. Therapieeinflüsse können hierfür nicht als ausschlaggebend geltend gemacht werden, da auch untherapierte bzw. über lange Zeit therapiefreie Verläufe diese progrediente Hypogammaglobulinämieentwicklung in gleicher Weise wie systemisch oder lokalbehandelte Patienten zeigten. Bei einigen Fällen (Pat. 13, 20) entwickelte sich eine ausgeprägte Hypogammaglobulinämie auch ohne direkt erfaßbares Fortschreiten der lymphatischen Expansion und ohne Verschlechterung der Hämatopoese (im Sinne der Rai-Klassifizierung) im bisher beobachteten Verlauf.

Nur bei 2 Fällen (Pat. 8, 16) kam es im Verlauf zu einem Anstieg der Gammaglobulinwerte, der auf eine polyklonale Vermehrung von IgG zurückgeführt werden konnte. Eine exogene Erklärung für dieses Phänomen war nicht gegeben. Nach den unten zu schildernden Fällen mit Entwicklung monoklonaler Gammopathien nach einer längeren Phase des Anstiegs polyklonaler Fraktionen, wäre diese Möglichkeit auch hier auf längere Sicht nicht auszuschließen.

8 Patienten eines lymphonodösen Verlaufstyps boten primär ein Paraprotein, das viermal der Klasse IgM und dreimal der Klasse IgG angehört, während sich in einem Fall nur eine Bence-Jones-Proteinurie nachweisen ließ. Im unthe-

rapierten Verlaufsintervall war hier bei einem Patienten (Pat. 23) ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen; unter Therapie nahm bei einem Patienten (Pat. 14) das sich zunächst immunelektrophoretisch in einer Paraproteinämie ausprägende IgG quantitativ stark ab und reduzierte eine der beiden Banden fast völlig. Besonders auffallend ist der Immunglobulinverlauf bei 2 weiteren Patienten (Pat. 1 und 4), die, wie oben dargelegt (Abb. 5, 6), nach jahrelangem Krankheitsverlauf eine Hypergammaglobulinämie boten, die zunächst polyklonal und erst nach einiger Zeit monoklonal (jeweils IgM) ausgeprägt war. Von den Patienten mit extralymphatischer Krankheitsmanifestation zeigten 3/5 im Verlauf unauffällige Immunglobulin-Verhältnisse. Bei einer Patientin jedoch (Pat. 31) entwickelte sich innerhalb von 3 Jahren eine Hypogammaglobulinämie von 0,5 g%, ohne daß eine Generalisierung der Erkrankung festzustellen war. In einem weiteren Fall (Pat. 28) zeichnete sich 8 Jahre nach Krankheitsbeginn eine zunächst polyklonale und schließlich monoklonal ausgeprägte Paraproteinämie ab.

Bei Patienten mit milzdominantem Verlaufstyp ohne Paraproteinämie war in 6 von 12 Fällen (Pat. 34 - 39) ein einheitliches Verlaufsmuster zu verzeichnen: Vor der Splenektomie nahm der Wert der Gammaglobuline insgesamt protrahiert ab, wie dies bei den lymphonodösen Fällen beschrieben wurde. Deutlichstes Beispiel ist Pat. 35 mit einer Abnahme von 1,3 g% Gammaglobulin auf 0,3 g% nach 84 Monaten; aber klinisch auch weniger ausgeprägte Fälle wie Pat. 33 zeigten schon innerhalb von weniger als einem Jahr einen Rückgang von 1 g% auf 0,8 g%. Die unmittelbar nach Splenektomie erhobenen Werte zeigen jedoch durchwegs einen leichten Anstieg in allen Immunglobulinklassen. Dieser wird jedoch schon nach 1 Monat von einer neuerlichen Abfalltendenz abgelöst, so daß sich insgesamt im weiteren Verlauf durchwegs die vor Splenektomie schon zu beobachtende Tendenz einer protrahierten Hypogammaglobulinämie-

entwicklung fortsetzt und auch ohne sonst faßbare Krankheitszeichen (z. B. bei Pat. 37, 34, 33) bis zu ausgeprägten hypogammaglobulinämischen Werten fortschreitet (z. B. Pat. 37 mit 0,5 g%). Nur bei einer Patientin (Pat. 40) war dieses Muster auch bei längerer Verlaufsduer nicht zu beobachten; vielmehr stieg in geringem Umfang IgG nach Splenektomie über längere Zeit kontinuierlich an, ohne daß ein Paraprotein bisher nachweisbar war. Bei 3 weiteren Fällen (Pat. 46, 47, 48) ermöglichte die kurze Beobachtungsdauer keine Aussage über das Immunglobulinverhalten.

Anders entwickelten sich die Werte bei paraproteinämischen Patienten (Pat. 41, 42, 43, 45, 49, 50): Während vor der Splenektomie der Paraproteingehalt deutlich zunahm, sank er nach Splenektomie an die untere Grenze des Nachweisbaren (z. B. bei Pat. 41 von 3.700 mg/100 ml auf 386 mg/100 ml; bei Pat. 45 von 750 auf 240 mg/100 ml und bei Pat. 50 von 460 auf 108 mg/100 ml; in allen diesen Fällen handelt es sich um ein IgM-Paraprotein).

f) Verlaufskomplikationen, Zweitkrankheiten:

Zum normalen, krankheitsassoziierten Verlauf sind die Entwicklung von Anämie, Thrombozytopenie und Immundefizienz mit folgender Infektlabilität sowie die lymphatischen Organvergrößerungen und -infiltrationen zu zählen.

Als nicht regelrechte Krankheitskomplikation kann das Auftreten von Immun-Hämolysen gewertet werden. Sie entwickelten sich bei insgesamt 11 Patienten, wovon nur 4 (Pat. 7, 17, 21, 22) dem lymphonodösen Verlaufstyp, jedoch 7 dem milzdominanten Typ angehörten (Pat. 33, 40, 41, 42, 43, 45, 49). Hierbei waren es in 3 Fällen Kälteagglutinine, die schwere Hämolysen induzierten.

Im Sinne von Zweiterkrankungen sind nicht-lymphatische Neoplasien zu werten. Bei 4 Patienten kam es im Krank-

heitsverlauf zur Manifestation solider Tumoren: Malignes Melanom (Pat. 22), Plattenepithelkarzinom der Haut im Nasenbereich (Pat. 23), Schilddrüsenkarzinom (Pat. 27), Mammakarzinom (Pat. 38). Die Diagnose des Melanomalignoms und des Schilddrüsenkarzinoms fiel mit dem Ende einer zytostatischen Therapie mit Chlorambucil zusammen.

g) Einfluß von Therapiemaßnahmen auf den Krankheitsverlauf:

1. Strahlentherapeutische Maßnahmen:

Bei 9 Patienten des lymphonodösen Verlaufstyps wurden periphere belastende Lymphome einer Strahlentherapie unterzogen. In allen Fällen waren bereits Dosen von 500 bis 1.000 rd ausreichend, die Lymphome klinisch vollständig zurückzubilden. Allerdings entwickelten sich bei all diesen Patienten, die sich in einem generalisierten Stadium der Erkrankung befanden (Ann Arbor IV) Rezidive in den bestrahlten Regionen. Dies konnte allerdings auch durch eine Bestrahlung mit 4.000 rd (Pat. 25, 31) nicht verhindert werden. Nebenwirkungen der Bestrahlung peripherer Lymphome traten nicht auf.

Demgegenüber war die Bestrahlung mesenterialer Lymphknoten schon mit einer Gesamtdosis von 1.000 - 1.500 rd in der Applikationsform des "abdominellen Bades" in jedem Fall Auslöser einer schweren Leukozytopenie mit z. T. gravierenden Komplikationen. Besser toleriert wird offenbar die Bestrahlung retroperitonealer Lymphknoten in Form des umgekehrten Ypsilon-Feldes (Pat. 26).

Besondere Bedeutung gewinnt die Radiotherapie bei dem Patienten mit extralymphatischen Krankheitsmanifestationen: Hier war schon auf Dosen unter 1.000 rd (Pat. 29) eine lokale Vollremission zu erzielen, in anderen Situationen (Pat. 28) jedoch stellten sich nach 2.700 rd lokale Rezidive ein. Bei allen lokal bestrahlten

Patienten entwickelten sich darüber hinaus extranodale Krankheitsmanifestationen außerhalb des bestrahlten Bereiches, auch wenn primär eine Generalisation der Erkrankung nicht zu belegen war (Pat. 29). Eine umschriebene Infiltration des zentralen Nervensystems (Pat. 29) bildete sich auf 1.300 rd ohne Rezidiv völlig zurück.

Eine Milzbestrahlung wurde in einem Fall mit Organomegalie bei gleichzeitig ausgeprägter Leukozytose (Pat. 1) und bei zwei Patienten wegen ausgeprägtem Hypersplenismus und gleichzeitiger Coombs-positiver Hämolyse (Pat. 42, 44) mit Dosen zwischen 100 und 1.000 rd eingesetzt. Sie führte jeweils zur Reduktion der Milzgröße auf mindestens die Hälfte, gleichzeitig erfolgte ein deutlicher Abfall der Leukozytenwerte in normale bis subnormale Bereiche und im Fall der Immuhämolyse (unter gleichzeitiger Prednisongabe) zum Sistieren des vermehrten Erythrozytenabbaus.

Die extrakorporale Blutbestrahlung über ein veno-venöses Shunt-System mit Transit-Dosen von 150 g/rd wurde bei ausgeprägten Leukozytosen (Pat. 1, 4) eingesetzt. Diese Maßnahme führte in der Regel nach Durchlauf von 30 - 40 Blutvolumina zur Reduktion der Lymphozytenzahlen in normale-subnormale Bereiche, begleitet von Verkleinerung der Lymphknoten und Milz und späterem leichten Anstieg der Erythrozyten- und Thrombozytenwerte.

2. Zytostatische Therapieverfahren:

Die Chlorambucil-Prednison-Therapie in stöckweiser Applikationsform und 14-tägigen Intervallen (nach Knospe (59), z. T. leicht modifiz.) wurde bei 13 Patienten mit lymphonodöser Krankheitsausprägung eingesetzt. Eine Erfolgsbeurteilung konnte nach mindestens 6 derartigen Zyklen sinnvoll durchgeführt werden. Bei 8/13 Patienten

war durch diese Therapie eine Verbesserung der Hämatopoese um ein Rai-Stadium zu verzeichnen, d. n. eine vorbestehende Thrombozytopenie hatte sich aus dem Bereich unter 100.000 über diese Grenze hinaus verbessern lassen, bzw. ein anämisches Blutbild war über 11 g% Hb angestiegen. In jedem dieser Fälle waren periphere Lymphozytenwerte um mindestens 50 % abgefallen und Lymphknoten- oder Milzvergrößerungen waren deutlich zurückgegangen. Bei 5/13 Patienten war lediglich ein geringgradiges Ansprechen von Lymphozytenwerten und Lymphknotenvergrößerungen, jedoch keine Verbesserung der Hämatopoese zu verzeichnen. Bei dem Patienten mit primär-pulmonalem Immunozytom (Pat. 30) brachten 6 Knospe-Zyklen eine zeitweise Reduktion der pulmonalen Infiltration.

Eine Chlorambucil-Langzeittherapie (mit 2-4 mg/d über 8-12 Wochen) wurde bei Patienten mit Immnhämolyse (Pat. 42, 49) eingesetzt und brachte jeweils nach 2-3 Monaten die Hämolyse zum Stehen.

Ein aggressiveres zytostatisches Schema mit Vincristin, Cyclophosphamid und Prednison (COP) (6) wurde in vier Fällen eingesetzt und bedingte zwar eine Reduktion von Lymphknoten und Lymphozytenzahlen, jedoch überwogen die negativen Einwirkungen auf die Hämatopoese. Interessant ist, daß nach zunächst positivem, aber später nachlassendem Effekt einer Chlorambucil-Prednison-Behandlung (59) eine aggressivere Therapie mit COP keinen Erfolg brachte (Pat. 3), und daß bei Versagen gegenüber der Knospe-Therapie auch mit dem COP-Schema kein Ansprechen zu erzielen war (Pat. 6).

An seltener geübten medikamentösen Therapieverfahren ist die Prednison-Langzeittherapie zu erwähnen, die in zwei Fällen anhaltend gute Auswirkungen auf die Hämatopoese zeigte (Pat. 1, 17, Abb. 6, 8). Intermittierende Langzeitgaben von ACTH-Äquivalenten führten in einem

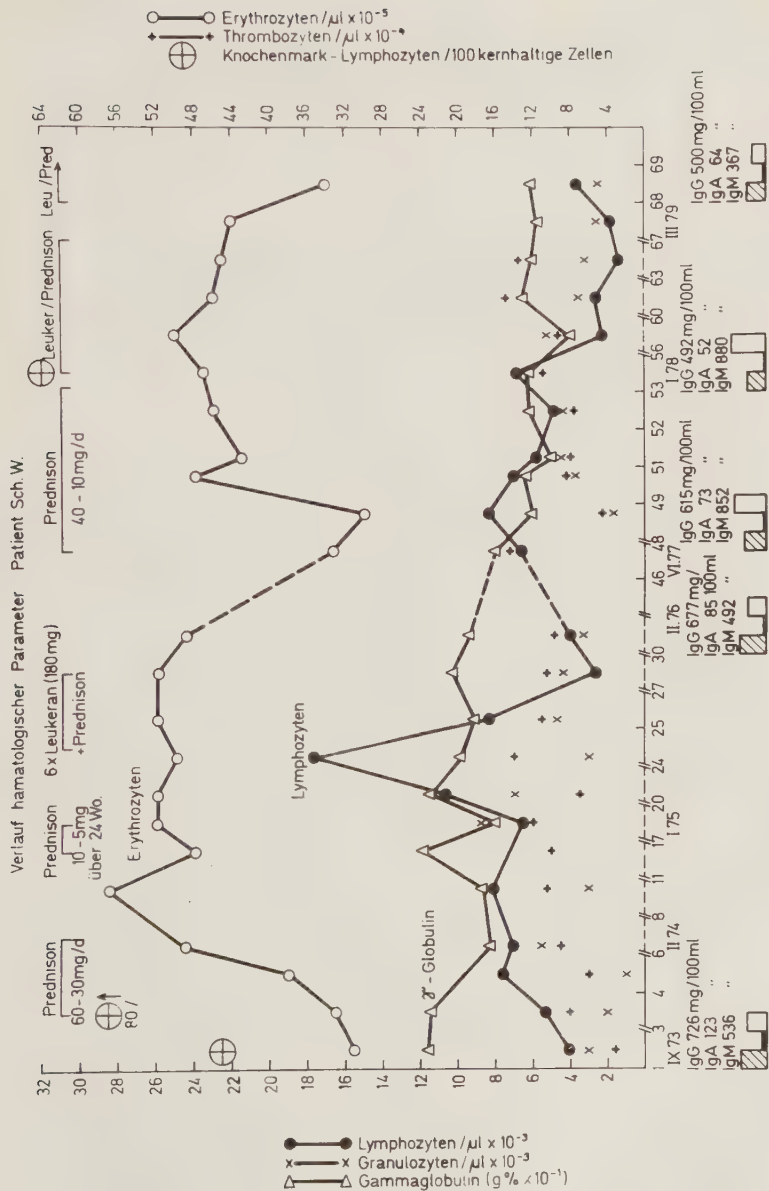


Abb. 8: Verlauf hämatologischer Parameter Pat. 17

Fall zu langanhaltender Besserung des Allgemeinzustandes und mäßiger Rückbildung der Lymphome bei dauerhaft kompensierter Hämatopoese (Pat. 4) (s. Fallgrafiken Abb. 6,7).

3. Splenektomie:

Bei 15 primär rein lienalen Manifestationen und bei einem Patienten mit lymphonodöser Manifestation und Immunhämolyse wurde die therapeutische Splenektomie durchgeführt. Ihre Auswirkungen sind in den Einzelkasuistiken geschildert. Sie dürfen für 12/16 Patienten als komplikationslos und hinsichtlich der Langzeiteffekte auf den Krankheitsverlauf uneingeschränkt positiv beurteilt werden. In allen Fällen mit Anämie und Thrombozytopenie auf dem Boden einer Hypersequestration, kam es zu Remissionen dieser Krankheitsparameter. Allerdings scheint die Splenektomie entgegen möglichen Erwartungen auch in primär nicht sicher generalisierten Krankheitsverläufen nicht geeignet, eine langsame Generalisation der Erkrankung (im Knochenmark und Leber) zu verhindern. Nur in einem Fall (Pat. 34), in dem die Splenektomie offenbar vergleichsweise zum frühesten Zeitpunkt erfolgte, blieb ein Beleg für Generalisation der Erkrankung nach Splenektomie bisher aus.

Umstritten in ihren Auswirkungen muß die Splenektomie für drei Fälle bleiben: Bei Pat. 35 entwickelte sich nach Splenektomie eine ausgeprägte Thrombozythämie (um 500.000/mcl). Wenige Monate nach der Splenektomie ereigneten sich multiple Embolien in die Pulmonalarterien, die schließlich zu einer tödlichen kardialen Dekompensation führten.

Bei einem Patienten (Pat. 46) entwickelte sich nach Splenektomie ein superinfiziertes Hämatom in der Milzloge, das zu einer fatalen Sepsis führte. In einem Fall (Pat. 47) erfolgte die Splenektomie wegen extremem Hy-

persplenismus in einer hochfieberhaften. zu diesem Zeitpunkt unklaren Situation; diese war nach Splenektomie als Landouzy-Sepsis mit tuberkulösem Befall der Milz zu verifizieren. Der Einfluß der Splenektomie auf den schließlich letalen Verlauf kann sicher nicht als positiv gewertet werden.

Über die Auswirkungen der dargelegten Therapieverfahren auf die Lebensereartung der Patienten sind in diesem Rahmen naturgemäß keine endgültigen Aussagen möglich, da vergleichbare untherapierte Patientenkollektive fehlen.

h) Todesursachen:

Von den Patienten, die bis zum Stichtag verstorben waren, erlagen 10 den vorwiegend allein einwirkenden Folgen einer Infektion. Dabei handelte es sich in 4 Fällen um eine Bronchopneumonie (Pat. 2, 3, 4, 5); ebensooft war eine Septikämie zu diagnostizieren (Pat. 24, 46, 47, 48). Zwei Patienten machten eine letale intraperitoneale Infektion durch (Pat. 6, 45). Bei einem weiteren Patienten war der finale Verlauf in gleichem Maße von einem pulmonalen Infekt und einer krankheitsbedingten Meningiose bestimmt. Bei dem Versuch einer Korrelation der Todesursache zu Krankheitsparametern scheint zunächst bemerkenswert, daß 6 infektiöse Todesfälle auf 27 lymphonodöse Patienten und 4 von 18 milzdominanten Patienten keine sichere Häufung bei einer Manifestationsgruppe belegen. Allerdings traten die Infektkomplikationen in der Gruppe lymphonodöser Patienten nach längerer Krankheitsdauer (11 - 50 Monate) auf, während sie bei zwei der milzdominanten Patienten (Pat. 47 und 48) von der Diagnosestellung an über die Dauer von nur 1 Monat bis zum Ende des Krankheitsgeschehen unbeeinflußbar beherrschten. Bei einem weiteren Patienten mit milzdominantem Verlauf (Pat. 46) kam die Entwicklung einer Sepsis im Zusammenhang mit einer sich infizierenden Hämatomentwicklung nach der

Splenektomie gesehen werden. Unter den faßbaren Parametern der Infektabwehr fällt auf, daß 4 der 10 im Zusammenhang mit Infekten verstorbenen Patienten Paraproteinämien aufwiesen, was leicht über dem zu erwartenden Durchschnitt von 35 % liegt. Da jedoch auch unter den nicht infektbedingten Todesfällen 3/13 Paraproteine aufwiesen, kann hier kein signifikanter Unterschied gesehen werden. Zum anderen fallen zwar bei den infektbedingten Todesfällen extrem erniedrigte polyklonale Immunglobulinwerte auf (3/13 Fälle unter 0,5 g% Gesamtgammaglobulin); 2 Patienten (Pat. 47 und 48) weisen jedoch sogar erhöhte polyklonale Immunglobulinwerte auf. Zum anderen finden sich in gleicher Größenordnung bei 4/9 Patienten ohne Infekttodesursache gleichstarke Immunglobulinerniedrigungen. Hinsichtlich der Granulozytenwerte weisen 3 Infekt-Patienten (Pat. 2, 5, 6) extreme Granulozytopenien unter 1.000/mcl auf, wie sie bei den übrigen Patienten mit anderen Todesursachen nicht nachweisbar sind. Da diese drei Patienten gleichzeitig eine Hypogammaglobulinämie zwischen 0,2 bis 0,5 g% zum Todeszeitpunkt hatten, scheint uns in dieser Kombination von Hypogammaglobulinämie und absoluter Granulozytopenie ein entscheidender Prädilektionsfaktor für infektiöse Krankheitskomplikationen vorzuliegen (s. Abb. 9).

Den indirekten Auswirkungen der Immunozytom-Proliferation allein erlagen 4 Patienten: In Form von Lungeninfiltrationen (Pat. 8), Meningeose (Pat. 9), thrombopenischer Blutung bei Knochenmarkinfiltration (Pat. 43) und einer immunhämolytischen Anämie (Pat. 21). Ein weiterer Patient erlag einer Meningiose bei gleichzeitigem pulmonalen Infekt (Pat. 1).

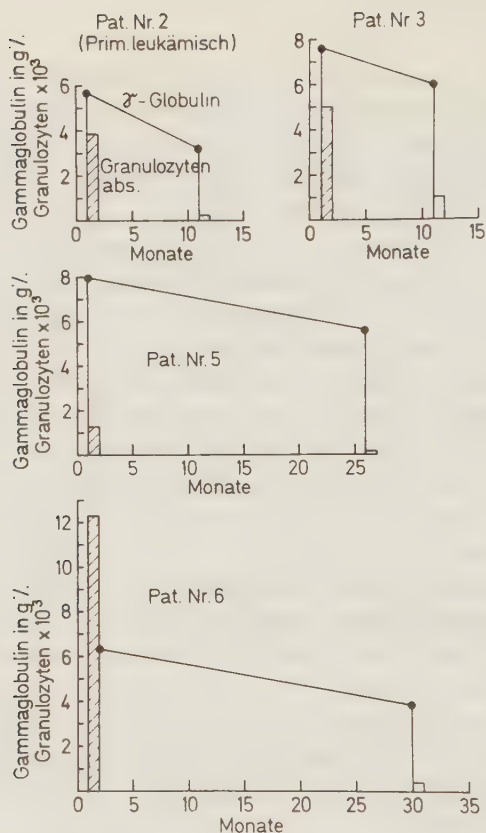


Abb. 9: Verlauf von abs. Granulozytenwerten und Gammaglobulinen bei an Infektionskomplikationen verstorbenen Patienten (ohne monoklonale Gammopathien)

Lymphomunabhängige Erkrankungen führten bei 6/13 Patienten zum Tode: Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Lungenembolie, Schilddrüsen-, Mammakarzinom. Inwieweit die 2 Fälle mit Neoplasien in dieser Gruppe sicher ohne Zusammenhang mit dem krankheitsbedingten Immundefekt zu sehen sind, bleibt zu diskutieren. Auch bei den Patienten, die an den Folgen von Herzinsuffizienz und kardialen Rhythmusstörungen gestorben sind, ist fraglich, ob nicht indirekt (Anämie) oder direkt (lymphatische Infiltration des Myocards) die Grunderkrankung zum letalen Ausgang beitrug. Für 2 Patienten (Pat. 39,40) ist nur der Umstand des Ablebens, jedoch nicht die Todesursache bekannt.

8. Überlebenszeit und statistische Korrelation zu klinischen Parametern

Das Überlebensverhalten der beobachteten Fälle wurde nach dem unterschiedlich definierten Krankheitsbeginn DA bzw. DB (s. Material und Methoden) und nach der Beziehung zu bestimmten klinischen Parametern (Manifestationstypus, histologische Untergruppen, Rai-Stadium, Lymphozytenverdoppelungszeit, Paraproteinämie) nach der Sterbetafelmethode nach Cutler und Ederer (29) untersucht. In der Regel wird nach dieser Methode die Überlebenskurve des verbleibenden Patientenkollektivs durch jeden Todesfall in der gleichen Weise nach unten verändert. Durchbrochen wird diese Regel immer dann, wenn Patienten lebend ausscheiden (27 Patienten), entweder, weil sie am Stichtag des Studienendes noch am Leben waren, oder vorher für die Überwachung verloren wurden (in den Kurven jeweils mittels eines Striches markiert). In unserem Patientengut liegt nun der Fall vor, daß weniger Patienten tatsächlich verstorben sind als lebend ausscheiden. Dies erschwert die Beurteilung der Überlebenskurven vor allem in ihrem rechten Teil und vor allem die jener Kurven, denen der Krankheitsbeginn DA zugrundegelegt ist. Methodisch komplizierend kommt hinzu, daß bei einigen Patienten der Diagnosetermin DA außerordentlich lange vor dem ersten überhaupt nach DB diagnostizierten Fall zu liegen kommt. In diesem langen Intervall müssen mit großer Wahrscheinlichkeit ebenfalls Erkrankungen der untersuchten Art aufgetreten sein, die nicht erfaßt worden sind, wenn der Verlauf kurz war oder die in Frage kommenden Patienten frühzeitig aus der Behandlung an unserer Klinik ausgeschieden sind. Dadurch sind die sehr langen Verläufe nach DA in einem nicht unmittelbar aus den Daten erkennbaren Ausmaß in der Analyse überrepräsentiert. Bei der Interpretation der resultierenden Sterbetafel ist deshalb Vorsicht geboten, vor allem ist ein Vergleich zwischen den Kurven DA und DB nur bedingt möglich.

a) Überlebensverhalten des Gesamtkollektivs:

23 der in unsere Untersuchung einbezogenen Patienten sind verstorben, wobei für zwei (Pat. 39, 40) das genaue Sterbedatum nicht zu ermitteln war. Für sie wurde willkürlich die letzte Kontrolluntersuchung als Zeitpunkt des Todes festgelegt. Über 25 Patienten wissen wir, daß sie zum Zeitpunkt des Beobachtungsabschlusses noch am Leben waren, obwohl nicht mehr alle in unserer klinischen Kontrolle sind. Zwei Patienten sind aus der Studie ausgeschieden, ohne daß wir in Erfahrung bringen konnten, ob sie noch am Leben sind oder nicht.

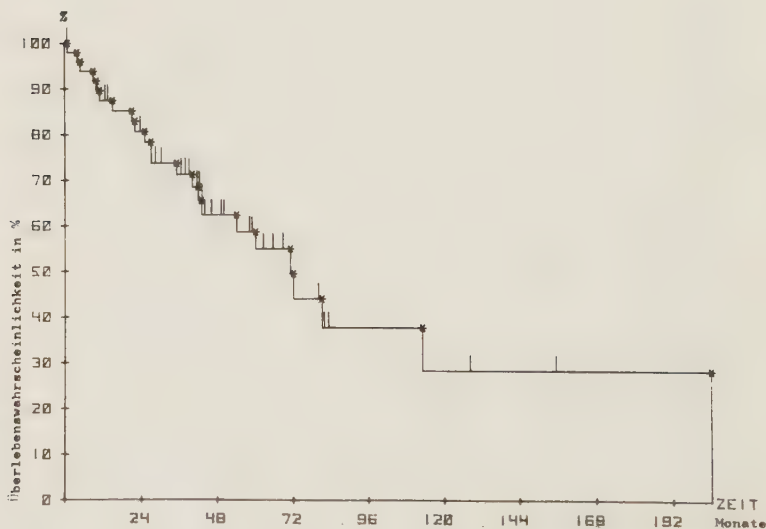


Abb. 10a: Überlebenswahrscheinlichkeit aller Fälle nach DA
(n = 50)

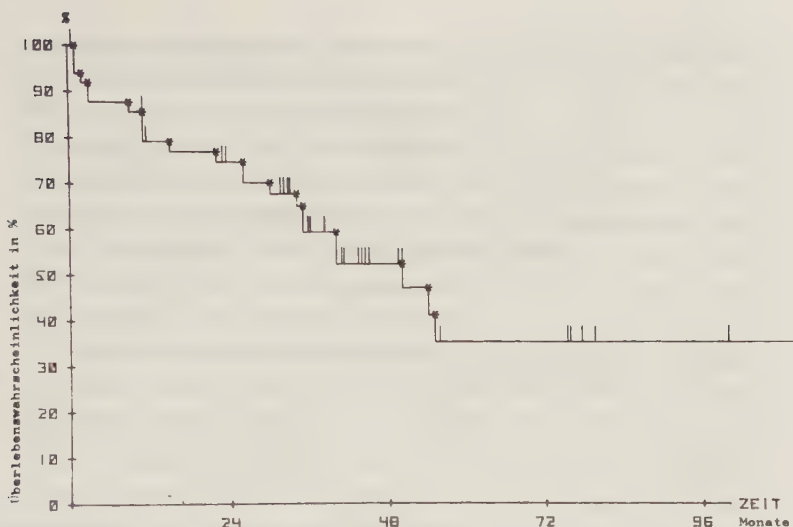


Abb. 10b: Überlebenswahrscheinlichkeit aller Fälle nach DB
(n = 50)

Sowohl der Kurvenverlauf für DA als auch für DB zeigt zunächst einen steilen, später einen flacheren Verlauf, der auf ein Plateau zusteuert, das für DA etwa bei 71 Monaten und für DB bei 45 Monaten anzusetzen ist (s. Abb. 10a und 10 b). Unter der Einschränkung der bedingten Beurteilbarkeit dieser Kurvenabschnitte wie oben beschrieben, könnte dies doch bedeuten, daß das Risiko an der Erkrankung zu sterben mit ihrer Dauer geringer wird.

Die nähere Untersuchung des Absterbeverhaltens zeigt, daß unter Zugrundelegung von DB nach 22 Monaten 75 % aller Patienten noch am Leben sind, die mediane Überlebenszeit (50 %) beträgt 35 Monate. Für DA währt der entsprechende Zeitraum für das 75 %-Niveau 27 Monate, 50 % der Patienten sind nach 72 Monaten verstorben. Der relativ geringe Unterschied für die 75 %-Schwelle weist darauf hin, daß ein aggressiver Verlauf, entsprechend einer kurzen Spanne zwischen histologischer Diagnose und Tod auch mit einer kurzen subjektiven Anamnese einhergeht. Dies bestätigt

sich bei gesonderter Betrachtung der betreffenden Fälle. Es gibt 6 Patienten, deren Krankheitsdauer vom Zeitpunkt DB bis zum Tode nur 1-3 Monate betrug (Pat. 10, 21, 24, 46, 47, 48). Tatsächlich währte in diesen Fällen mit einer Ausnahme (Pat. 24) die Zeitspanne der offensichtlich im Zusammenhang mit der Grundkrankheit zu sehenden Symptomatik nur wenige Monate. Die Werte für die mediane Überlebenszeit klaffen dagegen für DA und DB weit auseinander. Hier geht sicher eine erhebliche anamnestische Latenz zwischen subjektivem Krankheitsbeginn und histologischer Verifizierung ein, die Folge einer weniger stark beschwerlichen Symptomatik bei den mehr chronischen Verläufen ist.

Interessanterweise ist die Amplitude der Krankheitsdauer für die verstorbenen Patienten nicht sehr weit. Die längsten Verläufe von DB bis zum Tode währten 50 und 54 Monate (Pat. 4, 9). Dagegen gibt es unter den noch lebenden Patienten Fälle mit einem sehr viel längeren Verlauf, darunter 5 Patienten (Pat. 17, 25, 28, 36, 44) mit einer gesicherten Erkrankungszeit seit mehr als 75 Monaten.

b) Überlebensverhalten im Vergleich mit anderen Immunozytom-Studien und verwandten Entitäten:

Insgesamt ist die Prognose des von uns untersuchten Kollektivs vergleichbar mit der anderer Studien. Für die 114 Immunozytom-Patienten der Kieler Lymphomstudiengruppe (23) errechnet sich eine mediane Überlebenszeit von 33 Monaten. Dies entspricht fast genau unserem Ergebnis bezogen auf DB (35 Monate). Der Zeitraum für das 75 %-Niveau liegt bei uns mit 22:17 Monaten etwas günstiger.

Auch im Vergleich zur chronischen Lymphadenose ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Die mediane Überlebenszeit eines von Brittinger et al (25) untersuchten Kollektivs beträgt 33 Monate (n = 58), Helmbrecht (48) nennt für eine 110 Patienten umfassende Studie einen Me-

dianwert von 36 Monaten. Diese Durchschnittswerte sind vergleichbar mit anderen Ergebnissen in der Literatur (Übersicht bei 102). Überraschen muß hingegen die Tatsache, daß nach der retrospektiven Untersuchung der Kieler Lymphomstudiengruppe (23) die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit zentrozytischem Lymphom günstiger sein soll (mediane Überlebenswahrscheinlichkeit 48 Monate bei 45 Fällen).

c) Überlebenswahrscheinlichkeit und klinischer Manifestationstyp:

Von den 5 Patienten mit primär extralymphatischem Befall ist im Beobachtungszeitraum keiner verstorben. Damit ist die Überlebenserwartung dieser Gruppe signifikant besser als die der beiden übrigen. Dieser Eindruck wird noch verstärkt durch die Tatsache, daß alle 5 Patienten auch unter Zugrundelegung des Diagnosezeitpunkts DB länger als 2 Jahre beobachtet werden konnten. Die längste Überlebenszeit nach DB beträgt 100 Monate (Pat. 28), gerechnet von DA 128 Monate für die gleiche Patientin.

Dagegen ist die mediane Überlebenszeit (nach DB) für die lymphonodösen und milzdominanten Fälle mit 40 Monaten identisch (Abb. 11b). Erst in einem längeren Beobachtungszeitraum scheint die weitere prognostische Entwicklung für die milzdominanten Fälle etwas günstiger zu verlaufen. Eindeutiger stellt sich dieser Trend dar unter Zugrundelegung des Diagnosetermins DA. Ein signifikanter Unterschied ergibt sich nicht.

d) Überlebenswahrscheinlichkeit nach dem histologischen Subtyp:

Bei der Beurteilung der Überlebenswahrscheinlichkeit unterteilt nach den histologischen Subtypen ergibt sich für unser Kollektiv die beste Prognose für die Fälle mit gemischt-zelliger Histologie (Abb. 12 a und 12 b). Der Unterschied

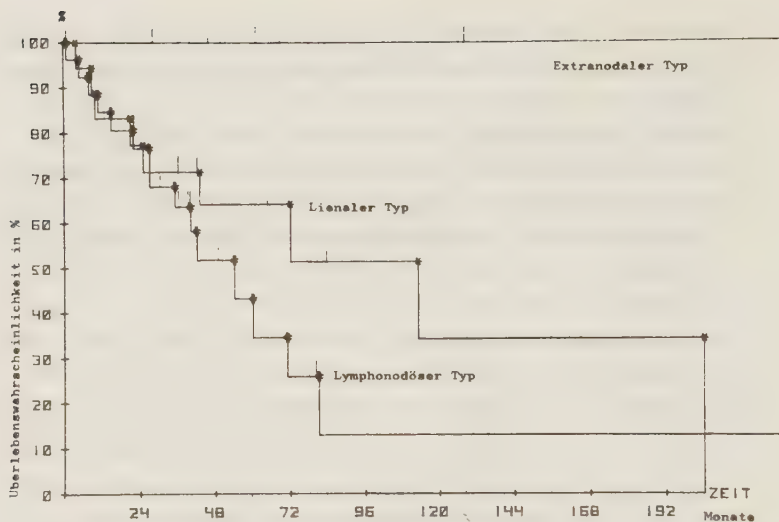


Abb. 11a: Überlebenswahrscheinlichkeit nach klinischem Manifestationstyp (DA)

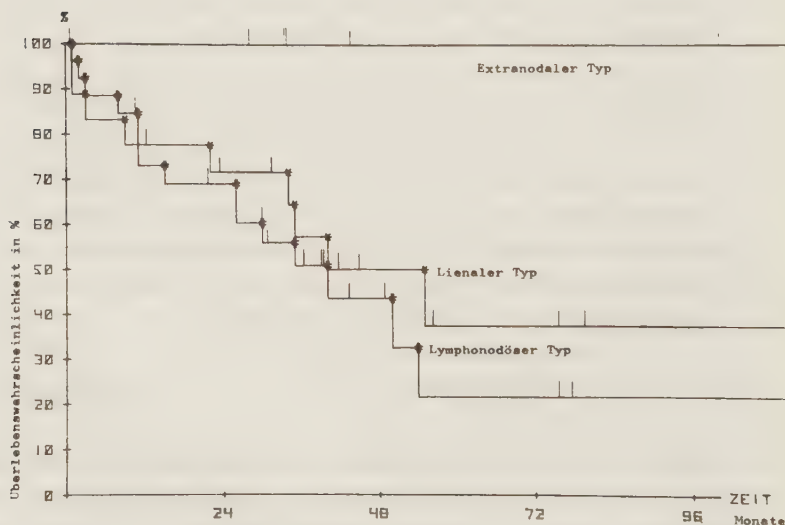


Abb. 11b: Überlebenswahrscheinlichkeit nach klinischem Manifestationstyp (DB)

ist jedoch infolge der geringen Fallzahl nicht signifikant; bei Würdigung der einzelnen Fälle finden sich auch keine verwertbaren Hinweise, die diesen Trend unterstützen würden. Dieses Ergebnis entspräche auch nicht den vergleichbaren Beobachtungen in der Literatur (50).

Beim Vergleich der lymphoplasmozytoiden mit den lymphoplasmozytischen Fällen stellt sich die Lebenserwartung der erstgenannten Kategorie eindeutig günstiger dar, obwohl diese Tendenz nach einem längeren Beobachtungszeitraum nicht mehr augenfällig ist. Die mediane Überlebenszeit ist jedoch mit 30 bzw. 53 Monaten (nach DB) sehr unterschiedlich (s. Abb. 12 b). Eine günstigere Prognose für die lymphoplasmozytoiden Fälle wurde auch früher schon festgestellt (95).

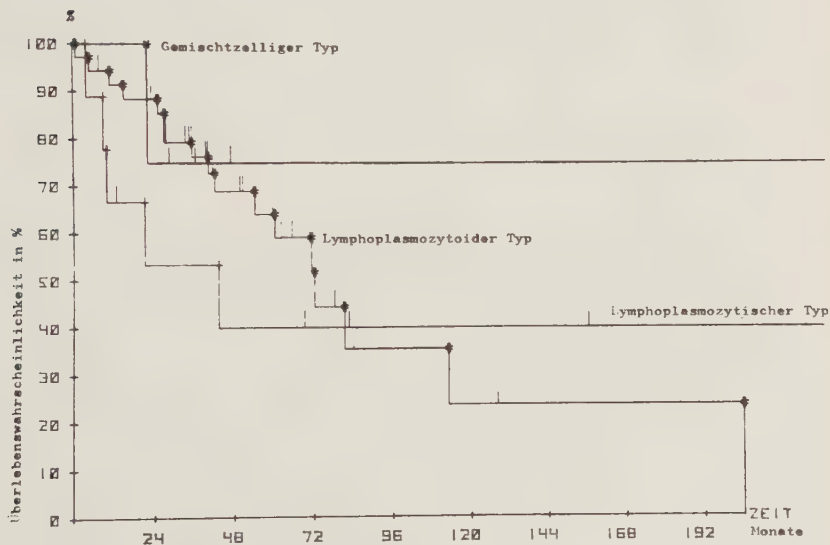


Abb. 12 a: Überlebenswahrscheinlichkeit nach histologischem Subtyp (D_A)

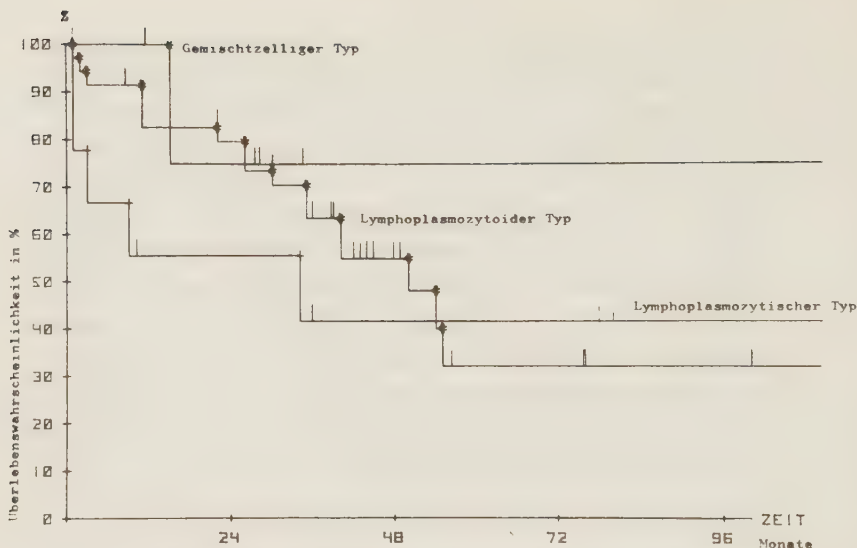


Abb. 12 b: Überlebenswahrscheinlichkeit nach histologischem Subtyp (D_B)

e) Überlebenswahrscheinlichkeit in Korrelation zum Rai-Stadium:

Die günstigsten Krankheitsverläufe fanden sich erwartungsgemäß für die Patienten im Stadium Rai I, wo kein Todesfall aufgetreten war (zu ihnen zählten wiederum alle 5 Patienten mit extranodaler Manifestation).

Patienten im Stadium Rai III sind, wie bereits an anderer Stelle aufgeführt, in unserem Patientengut zahlenmäßig stark unterrepräsentiert. Eine Bewertung der geringen Fallzahl (3 Patienten) ist deshalb nicht möglich.

Bei Vergleich zwischen den Stadien II und III (Abb. 13 a und 13 b) schneiden die Patienten im Stadium II signifikant besser ab (mediane Überlebenszeit nach DA 23 bzw. 40 Monate, nach DB 27 bzw. 72 Monate).

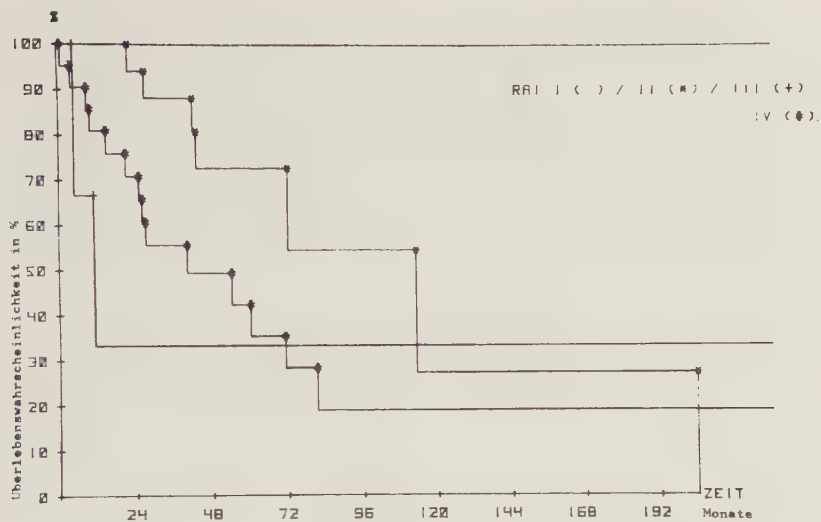


Abb. 13 a: Überlebenswahrscheinlichkeit korreliert zum Rai-Stadium (D_B)

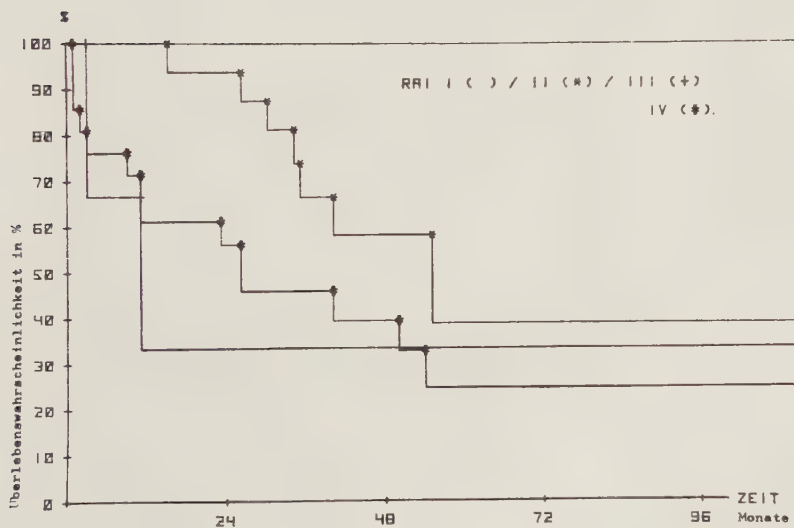


Abb. 13 b: Überlebenswahrscheinlichkeit korreliert zum Rai - Stadium (D_A)

f) Überlebensverhalten in Korrelation zur Lymphozytenverdoppelungszeit:

Für die chronische Lymphadenose wurde beschrieben, daß ein strenger Zusammenhang zwischen Lymphozytenverdoppelungszeit und Prognose gegeben ist (107). Wir konnten aus unserem Material für 21 Patienten die Lymphozytenverdoppelungszeit (V_t in Monaten) errechnen. Die V_t -Werte wurden in 3 Klassen zerlegt:

Klasse I	0 bis unter 10 Monate
Klasse II	10 bis unter 20 Monate
Klasse III	über 20 Monate

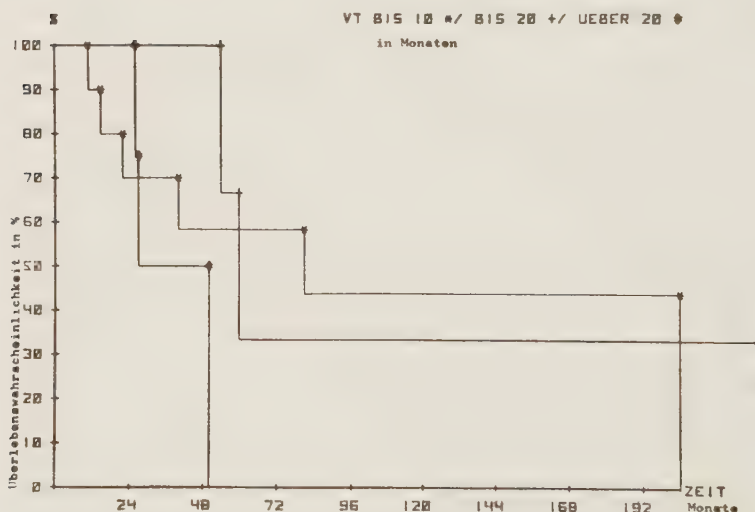


Abb. 14 a: Überlebenswahrscheinlichkeit korreliert zur Lymphozyten-Verdoppelungszeit (D_A)

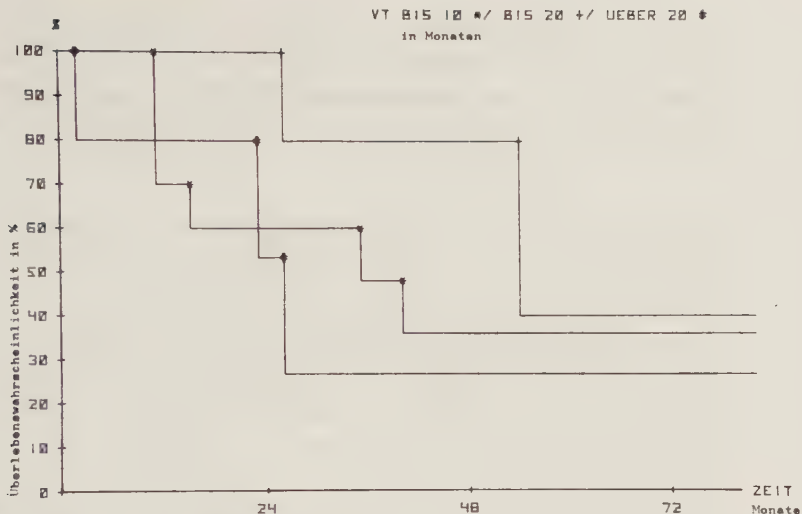


Abb. 14 b: Überlebenswahrscheinlichkeit korreliert
z. Lymphozyten-Verdoppelungszeit (D_B)

Nach der Sterbetafel (Abb. 14 a und 14 b) war die Lebens-
erwartung für die Klasse III (V_t über 20 Monate) nach D_B
etwas günstiger, Unterschiede für die Klassen I und II er-
gaben sich nicht.

Die Kontingenztafel der klassifizierten V_t -Werte gegen die
Rai-Stadien zeigte sich ebenfalls nicht signifikant inhomogen,
ein Zusammenhang zwischen Lymphozytenverdoppelungszeit
und klinischem Stadium war statistisch also nicht zu belegen.

Überdies versuchten wir eine Korrelations-Analyse von V_t
gegen die Überlebenszeit der bereits gestorbenen Patienten,
wobei für diese Auswertung dem Diagnosezeitpunkt D_B der
Vorzug gegeben wurde. Zwar konnte wiederum eine Abhängig-
keit der Dauer des Krankheitsverlaufes von der Geschwindig-
keit der Lymphozytenproliferation und -akkumulation nicht
eindeutig belegt werden, eine gewisse Tendenz ist jedoch
erkennbar, nach der rasche V_t und schlechtere Prognose bzw.

langsame Lymphozytenverdoppelung und günstigere Prognose miteinander korrelieren. Möglicherweise würden größere Fallzahlen (für die Untersuchung konnten wir nur 24 Fälle verwerten) die Unterschiede auch statistisch signifikant deutlich machen.

g) Überlebensverhalten von paraprotein-sezernierenden Fällen in Korrelation zu den asekretorischen:

Hinsichtlich der Überlebenserwartung scheinen sich die paraprotein-sezernierenden Erkrankungsfälle nicht von den übrigen zu unterscheiden. 25 % der paraproteinämischen Patienten sind nach 35 Monaten (DA) bzw. 26 Monaten (DB) verstorben, für die asekretorischen Fälle betragen die entsprechenden Zahlen 27 Monate (DA) bzw. 15 Monate (DB) (s. Abb. 15 a und 15 b). Die mediane Überlebenszeit währte 61 Monate (DA, sekretorisch) bzw. 37 Monate (DB, sekretorisch) und 113 Monate (DA, asekretorisch) bzw. 53 Monate (DB, asekretorisch), es kommt also zu einer Umkehrung im prognostischen Trend. So offensichtlich hier Differenzen zu sein scheinen, nach dezidierten statistischen Kriterien sind sie nicht relevant.

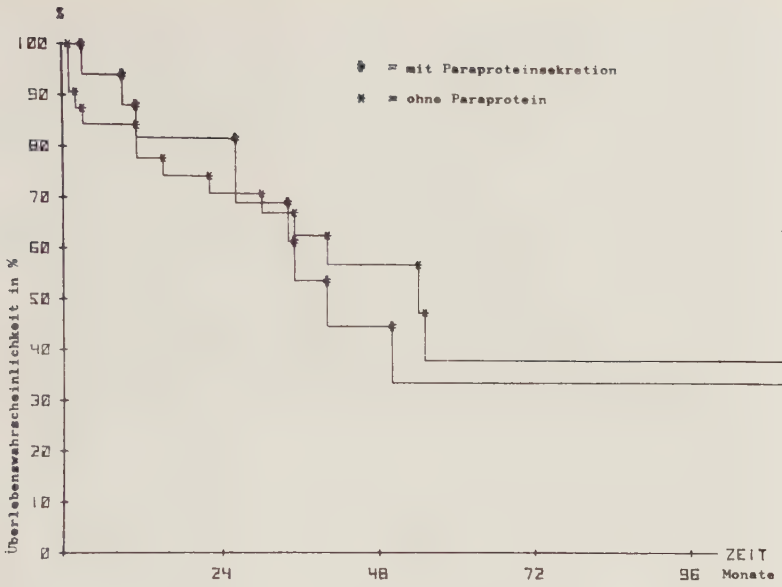


Abb. 15 a: Überlebenswahrscheinlichkeit mit und ohne Paraproteinsekretion (D_B)

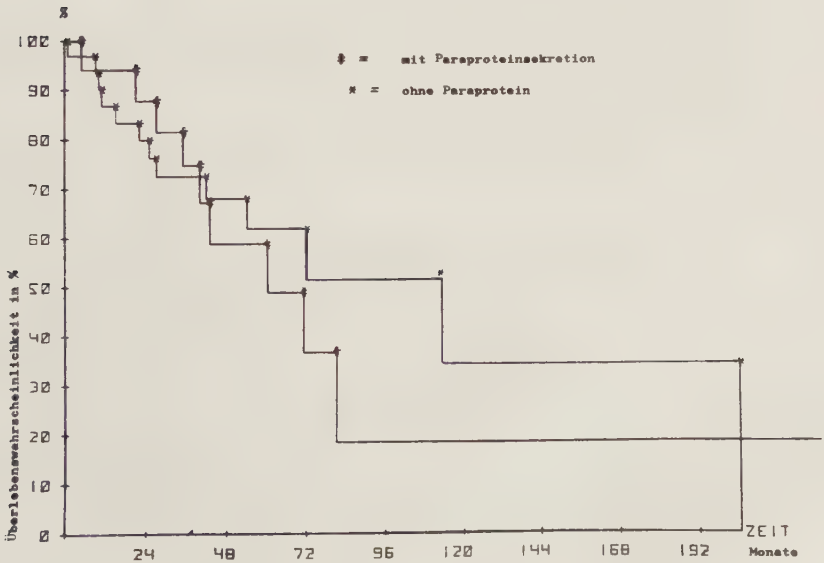


Abb. 15 b: Überlebenswahrscheinlichkeit mit und ohne Paraproteinsekretion (D_A)

Auch bei gezielter Bewertung der einzelnen Fälle, finden sich in beiden Gruppen in vergleichbaren Verhältnissen Patienten mit besonders langen oder besonders kurzen Verläufen. Bedeutsam könnte jedoch sein, daß die 3 Patienten, die erst im Krankheitsverlauf ein Paraprotein sezernieren, dies erst nach verhältnismäßig langer Zeit tun, und 2 davon (Pat. 1, 4) nun rasche Progredienz mit letalem Ausgang zeigen. Möglicherweise sind in der Tat Unterschiede hinsichtlich der Lebenserwartung zwischen paraproteinämischen und nicht-paraproteinämischen Fällen zugunsten der nicht-sekretorischen gegeben, die aber im Rahmen der unserer Untersuchung zugrunde gelegten Fallzahlen nicht eindeutig zum Tragen kommt.

9. Tabellarische Darstellung der klinischen Parameter und des Verlaufs aller Fälle.

Index zu den Tabellen 13 A - D: (S. 89 - 99)

Allgemein:

LK = Lymphknoten, KM = Knochenmark, SH = Schleimhaut.

ad 13 A:

Geschlechtsangabe: m = männlich; w = weiblich.

Alter bei DB = Zeitpunkt der histologischen Diagnosestellung.

Karnofsky-Status (nach Karnofsky et al, 1951):

100 % = keine Krankheitszeichen.	50 % = braucht erhebliche Hilfe und oft ärztliche Versorgung.
90 % = unbedeutende Krankheitszeichen oder -symptome.	40 % = behindert, braucht spezielle Pflege und Hilfe.
80 % = einige Krankheitszeichen oder -symptome.	30 % = ernsthaft behindert, stationäre Behandlung angezeigt.
70 % = kann nicht mehr aktiv arbeiten, versorgt sich selbst.	20 % = schwerkrank, stationäre Behandlung, aktive Unterstützung notwendig.
60 % = braucht gelegentlich Hilfe, versorgt sich aber meist noch selbst.	10 % = moribund.

Allgemeinsymptome:

F = Fieber

N = Nachtschweiß

G = Gewichtsverlust

B = Blutungsneigung

I = Infektneigung

Organgröße von Milz und Leber:

Tastbefund in cm unter dem Rippenbogen

Lymphknotenstationen:

l/r = links-/rechtsseitiger Befall

nu = nuchal

hi = hilär (Lunge)

ce = cervical

ab = abdominal

ax = axillär

in = inguinal

ad 13 B:

% abs = % absolut

Paraproteine:

k = kappa-Leichtkette

B.-J. = Bence-Jones-Mikroproteinurie

dikl. = diklonal

l = lambda-Leichtkette

n = normaler Befund (keine
näheren Angaben)

ad 13 C:

)^S = Sektionsbefund

Histologie:

lpzd = lymphoplasmozytoid

lpz = lymphoplasmozytisch

plm = polymorph

Grf = Grenzfall

p = portale Infiltration (Leber); s = sinusoidal (Leber)

pp = periportale Infiltration (Leber); i = intralobulär
(Leber)

df = diffuser Befall (Leber, Knochenmark)

hf = herdförmiger Befall (Knochenmark)

Zytologie:

Ly = Lymphozyten; Lpz = lymphoplasmozytoide Zellen

Pz = Plasmazellen Ibl = Immunoblasten

Baso = Gewebsbasophile

Antikörper:

Cbs = Coombs-Test; i/d = indirekt/direkt

K-Agg = Kälteagglutinine

WaR = Wassermann-Reaktion

Card.-FR = Cardiolipin-Flockungsreaktion

Mein.-KR = Meinicke Klärungsreaktion

EBV-IFT/KBR = Epstein-Barr-Virus Immunfluoreszenztest/Komplementbindungsreaktion

VCA = Virus-Capsid-Antigen (EBV) AMA = Antimitochondriale Antikörper

PB-T = Paul-Bunnell-Test ANA = Antinucleäre Antikörper

Cytom = Cytomegalie

Tox = Toxoplasmose

Rub = Rubella

Rheuma-F-LT = Rheuma-Faktor-Latextest

ad 13 D:

Prol: Proliferationsform der Grundkrankheit; ↑ = Wachstum;

V_t = Lymphozytenverdoppelungszeit in Monaten.

Ig : Immunglobulinverhalten; Monatsangaben in Klammer

(Mo) = zeitlicher Abstand zwischen den angegebenen Messungen.

Ther: Therapiemaßnahmen und -ergebnisse.

↓ = Bestrahlung; ECIB = Extrakorporale Blutbestrahlung

Knospe = zytostatische Therapie nach Knospe-Schema

COP = Cyclophosphamid, Oncovin, Prednison

Splek. = Splenektomie

+/- = positive/negative Beeinflussung im Sinne einer Teilremission bzw. Progredienz.

NC = keine Änderung; CR = komplette Remission.

RR = Rai-Remission im Sinne einer Stadienverbesserung (Anämie, Thrombopenie).

T-U : Todesursache

Pat.Nr. Geschl.	Alter b. DB	Allgemein- symptome	Subjektiv LK	Karnofsky Status	Organgröße Milz Leber	Lymphknoten- stationen / max. Größe	Osteolysen and. Organe
1. m	62 a	F, N, G, I	-	80 %	-	1/r ax 3 cm	-
2. m	61	N	+	80	4cm	1/r ce,in, r ax 3	Humerus
3. w	60		+	80	-	1/r ce,ax,in 2	-
4. m	65	N B	+	80	3	1/r nu,ce,ax,in 4	-
5. m	55	N	-	70	9	1/r ce,ax,in 2	-
6. m	56	G	+	70	6	1/r ce,ax,in,ab 4	-
7. m	52	N	-	80	7	1/r nu,ce,ax,in 2	-
8. m	61	G	+	60	6	1/r nu,ce,ax,in,ab 3	-
9. w	61	N, G, I	-	80	-	1/r ab; l ax 2	-
10. w	74	N, G	-	50	4	1/r hi,ax 2	-
11. m	58	N	+	80	-	1/r ce,ax,in,ab 3	-
12. m	51	G, I	+	80	1	1/r ce,ax,in,ab 3	-
13. m	42		+	80	1	1/r nu,ce,ax,in 5	-
14. m	60	F, N, G, I	+	70	1	1/r ce,hi,in 5	-
15. w	70	G, I	+	80	-	1/r nu,ce 2	-
16. m	30	N	+	80	-	1/r nu,ce,ax,hi,ab,in 1	-
17. m	52	I	-	70	1	1/r hi; l ce 1,5	Kieferhöhle
18. w	53	N	+	60	-	1/r ce,ax,in 1,5	-
19. m	37	F, N I	+	80	-	1/r ax,in; r ce 5	-
20. m	37	N I	+	80	4	1/r nu,ce,ax,hi,in 5	-
21. m	70	F B/I	+	50	1	1/r nu,ce,ax,in 2	-
22. m	71	G	-	50	-	1/r ab 4	-
23. m	68		+	80	-	1/r ce,ax,in 4	-
24. m	64		-	80	2	1/r nu,ce,ax,in 5	-
25. w	58	G, I	+	80	-	1/r nu,ce,ax,ab,in 1	-

26. m	65 a	N	G	+	-	80 %	2 cm	-	l/r ab, in; r ax	2 cm	-
27. w	72		I	+	-	70	4	4	l/r ce, ax, ab, in		-
28. w	60			+	-				r Oberarm	2	Haut
29. w	39			-	-	80	-	-			Haut, NNH
30. m	31	F, N, G, I		-	-	70	-	4			Lunge
31. w	66			-	-	70	-	-			Haut
32. m	42	G		-	-	70	-	-			Magen
33. m	64	N	I	-	+	80	11	-			
34. m	58	N	I	-	-	80	4	-			
35. m	30	F, N, G, I		-	+	80	?	-			
36. w	58	G		-	+	80	15	3			
37. w	43	I		-	+	80	16	3			
38. w	70	G		-	+	70	12	5			
39. w	58	F, N, G		-	-	80	6	-			
40. w	70	N		-	+	80	10	-			
41. m	33	G		-	+	70	21	7			
42. m	62			-	-	70	5	-			
43. m	38	I/B		-	+	70	16	-	l/r ce, ax, in	1	
44. w	68	N, G, I		-	+	70	16	2			
45. w	54	F, N, G, B		-	+	60	17	3	l/r ce, in	1	
46. m	46	I/B		-	-	80	8	5	l nu		
47. m	42	F, G, I		-	-	60	5	-	l hi	2	
48. m	35	N, G, I/B		-	-	40	20	-			
49. m	37			-	-	80	13	?			
50. w	66	N, G		-	+	70	20	3			

Tab. 13 A) Anamnestiche Angaben, Symptome und Organbefunde

Pat. Ery.	Leuko.	seg.	Gran.	Lympho.	atyp. Ly.	Thrombo.	G-Globulin	Ig G	Ig A	Ig M	Paraprot.				
Nr.	$\times 10^6/\text{mcl}$	$\times 10^3/\text{mcl}$	% abs/mcl	% abs/mcl	% abs/mcl	$\times 10^3/\text{mcl}$	%	g%	mg%	mg%	mg%				
1.	4,67	86	43	4200	92	78000	10	7800	85	16,3	1,06	1133	178	242	Ig M-k) ^v
2.	(3,5	97	4	3900	96	93000	50	46500	112	10	0,57	730	68	60	-
3.	3,2	168	3	5000	97	162000	30	50000	88	11,6	0,7	718	47	709	Ig M-l
4.	4,5	108	4	5000	95	103000	10	1080	75	39	3,51	3420	120	440	Ig M-l, B.J.)
5.	5,39	129	11	14200	89	114700	17	19200	108	11,4	0,8	1033	80	33	B.J.-k
6.	4,1	226	5	11300	95	214700	20	42900	165	9,5	0,62	585	89	8	-
7.	5,9	40	2	796	97	39000	29	12000	130	14,2	1,2	1166	60	33	-
8.	4,58	29	15	4350	85	24600	30	7300	89	19,5	1,4	1353	143	146	-
9.	4,86	23,6	10	2400	86	20300	14	3300	100	12,2	0,8	781	82	29	-
10.	1,95	28	9	2500	89	24800	10	2800	194	27	2,0	2187	453	157	-
11.	4,5	21,5	18	3870	82	17600			160	17,1	1,23	1056	110	50	Ig G-l
12.	4,7	17	13	2200	87	14800	30	5100	85	9	0,6	526	67	34	-
13.	5,11	17,5	9	1500	84	14900	9	1500	176	12,6	0,86	880	75	92	
14.	4,43	10,8	28	3000	68	7300	42	4500	116	26,3	1,87	2368	40	34	Ig G-l, dinkl.
15.	3,0	10	34	3400	60	6000			157	30	2,7	730	51	4000	Ig M-k
16.	5,2	9,7	35	3400	51	4950	3	290	200	13,7	1,07	1125	156	48	-
17.	3,1	7,9	40	3200	51	4040	2	160	50	17	1,1	726	128	536	Ig M-k
18.	4,7	6,7	45	3000	57	3500	10	350	200	15,9	1,18	1250	206	83	-
19.	4,9	6,1	38	2300	52	3170	1	60	210	12,6	0,89	977	233	263	-
20.	5,73	6	78	4900	12	720			123	16	1,26	1254	219	172	-
21.	4,9	5,7	30	1400	70	4300			43	37,8	3,06	n	n	n	-
22.	3,3	3,3	59	1900	41	1350			25	23	1,7	1240	103	716	Ig M-k, B.J.)
23.	4,46	2,4	11	246	87	2100			90	37	2,9				Ig G-k
24.	3,61	5,5	27	1500	68	3700			87	31	2,5	2497	91	35	-
25.	4,45	8,3	27	2400	59	4900	6	500	73	10,9	0,72	714	90	20	-

26.	3,6	5,9	35	2065	60	2500	7	400	129	20,7	1,3	1660	2	51	?
27.	3,8	18,6	11	2046	86	15900	15	2700	149	11,3	0,64	737	62	53	-
28.	4,46	8	72	5800	25	2000			198	14,6	1,02	1220	310	720	Ig M-k) ^v
29.	4	5,1	43	2193	51	2500			226	16,9	1,22	1460	17	329	-
30.	5,21	10,9	73	8000	26	2800			340	10,8	0,84	790	146	230	-
31.	4,1	5,1	46	2346	39	2000			181	20,2	1,3	1198	167	265	-
32.	4,1	9,5	63	6000	26	2470			284	16,9	1,15	1260	376	235	-
33.	4,5	6,7	22	1475	69	4600	7	240	140	14,9	1,13	834	112	92	-
34.	3,7	1,6	20	320	50	800			213	32,9	2,9	2530	830	286	-
35.	5,8	18,9	28	5292	68	12800	30	6000	190	18	1,3				-
36.	4,1	15	9	1350	82	12300	42	6300	103	17,5	1,24	1300	100	80	-
37.	4,9	3,6	58	2100	20	720			107	10	0,64	393	19	48	-
38.	2,6	3,3	44	1450	46	1500			50	11,4	0,84	671	37	68	-
39.	4,6	4,7	37	1700	63	3000			285	14	0,98	563	31	115	-
40.	4,0	13	32	4300	59	8200	3	400	141	14,2	1,02	1771	123	78	-
41.	2,3	76	4	3000	81	61500	20	7600	13	15	1,05	640	90	1900	Ig M-l, B. J.
42.	3,4	8,1	72	5800	27	2200			160	20	1,56	1300	118	345	Ig M-k
43.	2,2	40	24	9600	68	27200	22	8800	80	48	5,7	1491	66	12000	Ig M-k, B. J.
44.	3,77	13,4	9	1200	89	11900	35	4200	88	14	0,76	301	58	42	-
45.	4	3	57	1700	26	780	1	30	200	29,8	2,41	849	72	3700	Ig M-k, B. J.
46.	2,61	3,7	19	700	75	2800	40	1500	13	19	1,45				-
47.	3,24	2,6	58	1500	42	1100	6	150	64	21	1,6	1981	416	153	-
48.	2,13	1,9	6	114	92	1700	58	1000	6	29	1,6	erhö.	n	n	-
49.	2,1	1,9	30	570	65	1235	10	200	89	43,2	3,69	2320	580	7500	Ig M-k
50.	3,81	2,9	74	2100	26	750	10	300	92	12,6	0,88	616	92	468	Ig M-k

Tab. 13 B) Rotes und weißes Blutbild, Immunglobuline im Serum

Pat.-Histologie Nr. IK Milz	Leber KM	and. Organe	KM-Zytologie %Ly %Pz Baso Cbs K-Agg Lues	Atyp.	Antikörper	andere
1. lpzd -	-	Cauda equ.) ^v	83 1	-	-	-
2. Grf -	-	Lippe	80 1	-	-	-
3. lpzd +) ^s	p) ^s +) ^s	Pleura) ^v	52	+	-	-
4. lpzd +) ^s	+) ^s +) ^s	Niere) ^s	90 1	-	-	-
5. lpzd +) ^s	+) ^s +) ^s	Niere) ^s	90 1	+	-	-
6. lpzd +) ^v	+	Magen	85	+	-	-
7. Grf Ly, (Ib1)	pp	Pleura?) ^v	38	-	-	-
8. lpzd		Haut) ^v , ZNS) ^v	50 1	-	-	Rheuma-F-IIT EBV-IIT/KBR(IgG)
9. lpzd			45	+	-	EBV-IIT
10. lpzd			85 0,5	+	-	-
11. lpzd			35 2	-	-	-
12. lpzd			80 1	-	-	EBV-IIT
13. Grf			25 5	-	-	-
14. Grf	pp	Pleura) ^v	40 1	+	-	-
15. lpzd Ly, Lpz			98 0,5	+	-	-
16. lpzd			50 1	-	-	-
17. lpzd			45 1	i/d	(+)	Reiter-KBR, Rheuma-F-L.
18. lpzd		NNH) ^v	47 2	(+)	-	EBV-IIT
19. lpzd	hf		20	-	-	EBV-IIT(VCA)
20. lpzd Ly, Lpz	pp -		7 0,5	-	(+)	EBV-IIT, PB-T, Cytom, Tox, Rub
21. lpzd Ly, Lpz, Pz	p) ^s -/+) ^s	Herz, Niere) ^s	5 5	d	-	AMA(Musk.)
22. lpzd	- df	M. Melanom	90	+	-	-
23. lpzd	-	Haut) ^v	42 0,5	(+)	-	-
24. lpzd	p		70 5	-	-	-
25. plm			62	-	-	-

26.	plm			80	3	-	-	-	EBV-IFT(VCA)
27.	plm	SD-Carcinom		75	1	-	-	-	-
28.		lpzd:Haut, Lid		5	3	-	-	-	-
29.		lpzd:NNH, Haut,		5	2	-	-	-	EBV-IFT
		ZNS) ^v							
30.		lpz: Pulmo		2	2	-	-	-	-
31.		plm: Knie		10	4	+	-	-	ANA(+), EBV-IFT(IGM)
32.	plm) ^v -	prim. Magen-SH		1	9	-	-	-	ANA (+)
33.		lpzd: Ly, Lpz, Ibl-	-/+) ^v	6	2	-	d	-	-
34.		lpzd	-	7	4	+	-	-	-
35.	Grf) ^v	Grf	pp +) ^v	15	-	Eos	-	-	ANA(gl. Musk.)
36.		lpzd	p df	31	1	-	-	-	Meinicke-KR
37.		lpzd	- hf	2	0	-	-	-	Meinicke-KR
38.	-	lpzd	pp		3	0	-	-	WaR, Card.-FR, Mein.-KR
39.	+	lpzd	p +?	50	3	+	-	+/-	-
40.		lpzd	pp hf	85	1	-	+/-	-	-
41.		lpzd	-?	77	1	+	-/+	+++	-
42.					5	0	d/i	++	-
43.		lpz		70	2	-	d/i	+++	Meinicke-KR, Card.-FR -
44.	+(abd)lpz	p		17	0	-	-	-	Meinicke-KR
45.	+(abd)lpz	pp hf) ^v		3	1	+	-	-	WaR, Meinicke, Card. -
46.	+)s	lpz	pp, s df	75	+	-	-	-	-
47.		lpz	p, i	70	8	-	-	-	-
48.	+)s	lpz) ^s	p) ^s df	+	+	-	-	-	-
49.		lpz:hf		23	+	-	i/d	++	Rheuma-F-LT
50.	plm	p hf		3	1	-	-	-	Card.-FR EBV-IFT(IGG)

Tab. 13 C) Organ-Histologie und -Zytologie, Serum-Antikörper-Reaktionen

Tab. 13 D: Therapie und Verlauf

Pat. 1			
Prol: LK↑, später Milz↑	V _t 2 Mo	Rai IV	
Ig : Ig M-k (IV/75)			
Komp: Pneumonie, Zoster, Magen-Infiltr. → Blutung, ZNS-Befall			
Ther: Milz: +, ECIB: +, Prednison: +			
T-U : Meningeose, Infekt	DA 40	DB 40 Mo	
Pat. 2			
Prol: LK↑↑	V _t 1 Mo	Rai III	
Ig : 0,57 → (11 Mo) → 0,2			
Komp: Infiltrat Filtrum, Osteolysen d. Rippen, Atemwegsinfekte			
Ther: ↑ : + (Lippe), Knospe: +			
T-U : akuter Infektschock, Herzinsuffizienz	DA 11	DB 11 Mo	
Pat. 3			
Prol: LK↑	V _t ca. 10 Mo → (6a) → 1 Mo (?)	Rai IV	
Ig : Ig 0,70 → 0,69 (Ig M- ^t lambda)			
Komp: Akzelleration, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz			
Ther: anfangs Leuk/Pred: +, dann COP: -, 1/2 LK: +			
T-U : Lungenabszesse, Herzinsuffizienz?	DA 81	DB 11 Mo	
Pat. 4			
Prol: LK↑	V _t 23 Mo	Rai IV	
Ig : Ig G 3420 → 3368, Ig M 440 → 3066 (Ig M Paräp. nach 5 a)			
Komp: nach 5 a Infektanfälligkeit, Polyneuropathie			
Ther: ECIB: +, ACTH: +			
T-U : Pneumonie, (Hydrozephalus)	DA 71	DB 50 Mo	
Pat. 5			
Prol: LK↑		Rai II	
Ig : 0,8 → (26 Mo) → 0,56 (Bence-Jones k)			
Komp: Niereninsuffizienz			
Ther: Knospe: +/abdom. Feld (1500 rd) → Leukopenie			
T-U : Infekt (Diarrhoe) und Pneumonie → Schock	DA 27	DB 26 Mo	
Pat. 6			
Prol: LK↑↑		Rai II	
Ig : 0,62 → (26 Mo) → 0,42			
Komp: Pneumonie			
Ther: Knospe: - / COP: - / 1/2 Oberbauch (3000 rd) → Leukopenie			
T-U : Cholangitis, sept. Schock	DA 42	DB 30 Mo	
Pat. 7			
Prol: LK↑; Milz↑ (spät)	V _t 13 Mo	Rai II	
Ig : 1,15 → (24 Mo) → 0,68			
Komp: Coombs-Hämolyse (40 Mo)			
Ther: ACTH: + / Splenektomie			
T-U : lebt	DA 49	DB 49 Mo	
Pat. 8			
Prol: LK↑↑	V _t 1 Mo	Rai IV	
Ig : 1,3 → (10 Mo) → 3,1 (Ig G polyklonal!)			
Komp: Lungeninfiltrate			
Ther: 1/2 LK: +/COP: + (Pulmo)			
T-U : Kachexie, Lungeninfiltrate	DA 15	DB 11 Mo	
Pat. 9			
Prol: LK	V _t 11 Mo	Rai IV	
Ig : 0,86 → (45 Mo) → 0,36			
Komp: HNO-Infekte, Bronchitis / Meningeose			
Ther: 11 x Knospe: + / 1/2 ZNS: Progression			
T-U : Meningeose	DA 54	DB 54 Mo	
Pat. 10			
Prol: LK↑		Rai III	
Ig : Ig G			
Komp: ausgeprägte Anämie↑, Herzinsuffizienz			
Ther: Knospe: ?			
T-U : Herzversagen (Anämie)	DA 5	DB 3 Mo	

Pat. 11			
Prol: LK ↑			Rai II
Ig : Ig G			
Komp:			
Ther: wiederholt Knospe: NC (?)			
T-U : verloren	DA 1	DB 1 Mo	
Pat. 12			
Prol: LK ↑	V _t 8 Mo		Rai IV
Ig : 0,59 → (25 Mo) → 0,28			
Komp: Atemwegsinfekte			
Ther: 20 x Knospe/Leukeran-Dauertherapie: RR (Thrombozyten↑)			
T-U : lebt	DA 36	DB 36 Mo	
Pat. 13			
Pro : LK ↑↑	V _t 6 Mo		Rai II
Ig : 0,8 → (36 Mo) → 0,4			
Komp: abdom.LK, Infektanfälligkeit			
Ther: ↑ Oberbauch und Axillen			
T-U : lebt	DA 43	DB 43 Mo	
Pat. 14			
Prol: LK ↑↑	V _t 5 Mo		Rai II
Ig : 1,87 → (30 Mo) → 1,4, Ig G (anfangs diklonal, dann monokl.)			
Komp: ausgeprägte B-Symptomatik, mediast. LK ↑↑, H. zoster, Infekte			
Ther: 20 x Knospe: Progression / mediast. LK: + (Paraprot. ↓)			
T-U : lebt	DA 30	DB 30 Mo	
Pat. 15			
Prol: LK ↑			Rai III
Ig : 2,7 → (11 Mo) → 2,1, Ig M (monoklonal)			
Komp: Niereninsuffizienz (Dialyse)			
Ther: 19 x Knospe: RR (Anämie)			
T-U : lebt	DA 40	DB 39 Mo	
Pat. 16			
Prol: LK ↑↑			Rai II
Ig : 1,07 → 1,7, Ig G (polyklonal)			
Komp: B-Symptomatik, Infektlabilität			
Ther: ↑ cerv., ax. LK: RR (Milz ↓), 25 x Knospe: Prog. → Hili, Abd.: AZ ↑			
T-U : lebt	DA 40	DB 39 Mo	
Pat. 17			
Prol: LK ↑	V _t 11 Mo		Rai IV
Ig : 1,2 → (76 Mo) → 0,6, Ig M (mono.), Ig G 700 → 500, Ig M 530 → 370			
Komp: Coombs-Hämolyse			
Ther: Leukeran-Prednison-Dauerth.: RR (IIb, Thrombozyten)			
T-U : lebt	DA 78	DB 76 Mo	
Pat. 18			
Prol: LK ↑↑	V _t 10 Mo		Rai IV
Ig : 1,18 → (8 Mo) → 0,82			
Komp: Infiltration Kieferhöhle			
Ther: ↑ Kieferhöhle (3400 rd) / 4 x Knospe: NC			
T-U : verloren	DA 23	DB 22 Mo	
Pat. 19			
Prol: LK ↑	V _t 25 Mo		Rai II
Ig : 0,9 → (8 Mo) → 1,05			
Komp: keine			
Ther: ↑ cerv., ax (1400 rd): +			
T-U : lebt	DA 8	DB 8 Mo	
Pat. 20			
Prol: LK ↑↑			Rai II
Ig : 1,26 → (4 Mo) → 0,82			
Komp: keine			
Ther: ↑ cerv. (4000 rd): +, 6 x Knospe			
T-U : lebt	DA 36	DB 31 Mo	

- Pat. 21
 Prol: LK $\uparrow\uparrow$ Rai IV
 Ig : 2,9 — (1 Mo) $\rightarrow$ 4,4 (polyklonal)
 Komp: Coombs-Hämolyse, Milz $\uparrow$, Urticaria
 Ther: unspez. wegen schlechtem AZ
 T-U : Anämie, Herzinsuff. bei Myocardinfilt. DA 1 DB 1 Mo
- Pat. 22
 Prol: LK $\uparrow$ V_t über 50 Mo Rai IV
 Ig : 1,7 — (35 Mo) $\rightarrow$ 4,1, Ig M $\uparrow$ (mono.), Ig G 1200^t $\rightarrow$ 800
 Komp: M. Melanom, kongestive Myocardinsuffizienz, Hämolyse?
 Ther: 11 x Knospe: RR (Thrombo), KM-Aplasie mit Panzytopenie
 T-U : tox. Herzkreislaufversagen (?) DA 26 DB 26 Mo
- Pat. 23
 Prol: LK $\uparrow$ V_t 12 Mo Rai IV
 Ig : 2,9 $\rightarrow$ 3,6, Ig G (monoklonal)
 Komp: Plattenepithel-Ca am Nasenrücken, später LK $\uparrow\uparrow$, Niereninsuff.
 Ther: Cyclophosphamid intermitt.: +
 T-U : Herzrhythmusstörungen, Myocardinsuffizienz DA 60 DB 26 Mo
- Pat. 24
 Prol: LK $\uparrow$ V_t 2 Mo Rai IV
 Ig : 2,5 $\rightarrow$ 2,2, Ig G 2500 $\rightarrow$ 3100, Ig M 35 $\rightarrow$ 51^t
 Komp: Pyodermie, Soorstomatitis
 Ther: Corticosteroide
 T-U : Sepsis DA 27 DB 2 Mo
- Pat. 25
 Prol: LK $\uparrow$ Rai IV
 Ig : 0,7 — (78 Mo) $\rightarrow$ 0,3
 Komp: Hili, V. a. cereb. Befall
 Ther: ob. Mant. (4000 rd): RR; Cycloph.: NC, Velbe: Infekt, 20 x Knospe: NC
 Progredienz, $\uparrow$ ZNS
 T-U : lebt DA 81 DB 78 Mo
- Pat. 26
 Prol: LK $\uparrow$ Rai II
 Ig : 1,3 $\rightarrow$ 1,3, Ig G 1600 $\rightarrow$ 2000 (polyklon.)
 Ther: Abdom. (4000 rd): Leukopenie; keine weiteren Komplikationen
 T-U : lebt DA 12 DB 11 Mo
- Pat. 27
 Prol: LK $\uparrow$; klin. ZNS-Befall V_t 4 Mo Rai II
 Ig : 0,6 — (15 Mo) $\rightarrow$ 0,5
 Komp: Schilddrüsen-Ca
 Ther: 22 x Knospe: PR $\rightarrow$ (LK)
 T-U : Invasives SD-Ca DA 22 DB 15 Mo
- Pat. 28
 Prol: Haut-Infilt. $\uparrow$ Rai I
 Ig : 1,2 — (100 Mo) $\rightarrow$ 1,8, Ig M $\uparrow$ (poly. $\rightarrow$ monokl.)
 Komp: Rezidive an Wange, Lid, Arm, Gaumen, Hüfte, später Pulmo
 Ther: lok. aller Rezid.- jeweils CR/Lunge: Knospe: PR
 T-U : lebt DA 128 DB 100 Mo
- Pat. 29
 Prol: Hautinfiltrate $\uparrow$ Rai I
 Ig : 1,2 — (2 Mo) $\rightarrow$ 1,1
 Komp: Rezid. an Wange, Hüfte, Mamma, Kieferh., Gaumen, ZNS
 Ther: aller Rezidive: CR, TU-Resekt. aus Mamma, $\uparrow$ ZNS (1300 rd): CR
 T-U : lebt DA 62 DB 44 Mo
- Pat. 30
 Prol: keine Rai I
 Ig : 0,84 $\rightarrow$ 0,66, Ig G 790 $\rightarrow$ 713, Ig M 230 $\rightarrow$ 130
 Komp: langsame Zunahme der Lungen-Infiltrate, Infektneigung
 Ther: 6 x Knospe: PR, 6 x COP: NC / ohne Ther.: NC
 T-U : lebt DA 69 DB 37 Mo

Pat. 31			
Prol: Hautinfiltrate $\uparrow$ und LK $\uparrow$			Rai I
Ig : 1,3 —(34 Mo)— $\rightarrow$ 0,5			
Komp: Inf. re Knie / LK li ax. u. supraclav.			
Ther: Resektion am Knie / $\downarrow$ ax. (4000 rd):CR	DA 46	DB 34	Mo
T-U : lebt			
Pat. 32			
Prol:			Rai I
Ig : 1,1,6 —(5 Mo)— $\rightarrow$ 1,3			
Komp: cerv. LK			
Ther: Gastrektomie u. Splenektomie/ $\downarrow$ cerv. LK:			
T-U : lebt	DA 28	DB 28	Mo
Pat. 33			
Prol: Milz, nestf. KM-Infiltration			Rai II
Ig : 1,05 —(9 Mo)— $\rightarrow$ 0,8, Splenektomie: 1,0 —(33 Mo)— 0,95			
Komp: leichte Coombs-Hämolyse			
Ther: Splenektomie			
T-U : lebt	DA 60	DB 45	Mo
Pat. 34			
Prol: ? (KM-Infiltration)			Rai II
Ig : 2,9 —(Splenektomie)— $\rightarrow$ 2,1			
Ther: Splenektomie			
T-U : lebt	DA 42	DB 31	Mo
Pat. 35			
Prol:	nach Splenekt.: V _t 1 Mo		Rai II
Ig : 1,3 —(84 Mo)— $\rightarrow$ 0,3, Splenek.: 0,7 —(4 Mo)— $\rightarrow$ 0,0,3			
Komp: Nach 10 a Milz $\uparrow$, LK $\uparrow$ und Leukämie			
Ther: Knospe: NC / Splenektomie: ?			
T-U : Lungenembolie	DA 204	DB 35	Mo
Pat. 36			
Prol: V _t 2,5 Mo, nach Splenek. lange Latenz, dann V _t 2 Mo			Rai II
Komp: keine sichere Prog., KM cytol. nestförmig Infiltr.			
Ther: Splenektomie			
T-U : lebt	DA 83	DB 76	Mo
Pat. 37			
Prol: Milz			Rai II
Ig : 0,64 —(Splenek.)— $\rightarrow$ 0,9 —(53 Mo)— $\rightarrow$ 0,5			
Komp: keine sichere Progr., KM cytol. nestförmig Infiltr.			
Ther: Splenektomie			
T-U : lebt	DA 60	DB 56	Mo
Pat. 38			
Prol: Milz			Rai IV
Ig : 0,6 —(Splek.)— $\rightarrow$ 0,83 —(38 Mo)— $\rightarrow$ 0,46			
Komp: Mamma-Ca, Milz			
Ther: Splenektomie			
T-U : gen. Mamma-Ca, Herzinsuff.	DA 25	DB 23	Mo
Pat. 39			
Prol: Milz			Rai II
Ig : 0,98 —(56 Mo)— $\rightarrow$ 0,84 —(Splek.)— $\rightarrow$ 0,84			
Komp: langsame Prog., keine Leukämie, keine LK			
Ther: Splenektomie			
T-U : unbekannt	DA 113	DB 55	Mo
Pat. 40			
Prol: Milz	V _t 19 Mo		Rai II
Ig : 1,0 —(30 Mo)— $\rightarrow$ 0,9 —(Splek.)— $\rightarrow$ 1,84			
Komp: Hypersplenismus, Coombs-Anämie nach Splenektomie			
Ther: Splenektomie			
T-U : unbekannt	DA 72	DB 40	Mo

- Pat. 41
 ProL: spät Milz ↑↑ Rai IV
 Ig : 1,4 (Ig M 1900)→(17 Mo)→(M 3700) Splek.: 0,9 (M 286)→
 (22 Mo)→0,7 (M 89)
 Komp: Kälte-Agglutinine, komp. Niereninsuffizienz
 Ther: Splenektomie: RR (Hb↑, Thrombo↑) 15 x Knospe: Paraprot. ↓
 T-U : lebt DA 50 DB 34 Mo
- Pat. 42
 ProL: später Milz ↑ Rai II
 Ig : 1,58 (Ig M 345)→(31 Mo)→1,0 (M 512)
 Komp: Kälte-Agglut., Kryoglob., Coombs-Hämolyse/Magen-Inf.
 Ther: MTX, Endox.: NC, Milz ↓: RR (Hb↑), Leuk.-Dauerth.: spät Hämolyse-Rez.
 T-U : lebt DA 65 DB 42 Mo
- Pat. 43
 ProL: später Milz ↑↑ Rai IV
 Ig : Kälteagglut., hämorrh. Diathese (Netznaut), Coombs-Hämolyse
 Ther: 8 x Knospe: RR (Thrombo↑)
 T-U : Blutung DA 21 DB 9 Mo
- Pat. 44
 ProL: Milz ↑↑ V. 4 Mo nach Splek.: 24 Mo Rai IV
 Ig : 0,76→(70 Mo)→0,6 Splek.: 0,5→(77 Mo)→0,7
 Komp: nach 10 a nestf. Lcy-Vermehrung im KM und Lymphome
 Ther: Milz ↓: RR (Thrombo↑): 4 a o.B./intermitt. KNOSPE
 T-U : lebt DA 156 DB 80 Mo
- Pat. 45
 ProL: Milz ↑ Rai II
 Ig : 2,3 (IgM 3700)→(Splek.)→(10 Mo)→1 (M 240)→(12 Mo)→M 12000
 Komp: Infektneigung↑, nach 1 a keine KM-Infilt., Coombs-Hämol.
 Ther: Splenektomie/ später Prednison, ACTH: subj. Besserung
 T-U : unklares akutes Abdomen, fieberhaft DA 43 DB 34 Mo
- Pat. 46
 ProL: Milz ↑ V. über 24 Mo Rai IV
 Ig : 1,45→(3 Mo)→1,5 (Splenektomie)→1,26
 Komp: Sepsis nach Splenektomie, V.a. intestinale Blutung
 Ther: Splenektomie: -
 T-U : septischer Schock DA 10 DB 3 Mo
- Pat. 47
 ProL: Milz ↑ Rai IV
 Ig : 1,6
 Komp: Sepsis, akute Niereninsuffizienz
 Ther: Splenektomie, 2 d später exit. let.
 T-U : Landouzy-Sepsis DA 4 DB 1 Mo
- Pat. 48
 ProL: Milz ↑ Rai IV
 Ig : 1,65
 Komp: Sepsis, Lympho-Leukozytose
 Ther: Steroide, sonst nur roborierende Ther.
 T-U : Sept. Schock bei Salmonellose DA 9 DB 1 Mo
- Pat. 49
 ProL: Milz ↑ Rai IV
 Ig : 3,67 (IgM 1500)→(7 Mo)→2,1 (M 577)
 Komp: leichte Coombs-Hämolyse, Infektneigung
 Ther: Leukeran-Prednison: RR (Hb↑, Thrombo↑), Paraprot. ↓
 T-U : lebt DA 13 DB 10 Mo
- Pat. 50
 ProL: Milz ↑ V. 12 Mo (nach Splenekt.) Rai IV
 Ig : 0,5 (IgM 460)→(Splek.)→0,66 (M 65)→0,8 (M 108)
 Komp: Zunahme der rel. Lymphozytose
 Ther: Splenektomie: RR (Thrombo↑, Hb↑)
 T-U : lebt DA 36 DB 27 Mo

10. Kombinationsformen verschiedener Krankheitsparameter

(histologischer Subtyp, Ausbreitungsmodus, Knochenmarksinfiltration, Sekretion eines monoklonalen Paraproteins, leukämischer oder aleukämischer Verlauf).

In der folgenden Tabelle sind alle Fälle nach den beobachteten Kombinationsformen von verschiedenen Krankheitsparametern zusammengefaßt dargestellt. Die Auswahl der zugrundegelegten Kriterien ergibt sich zum Teil zwingend aus der Krankheitsdefinition und ihrem diagnostischen Substrat (Histologie und ihre Subtypen) bzw. dem Ausmaß der Krankheitsgeneralisation (Knochenmarksinfiltration). Die Unterscheidung nach dem Ausbreitungsmodus (lymphonodös, milzdominant, extranodal) begründet sich aus den distinkten Krankheitsbildern, die sich - wie bereits ausführlich beschrieben - auf diese Weise voneinander abgrenzen lassen. Eine Trennung zwischen leukämischem und aleukämischem Verlauf bietet sich nicht zuletzt aus historischen Gründen an, da dadurch z. B. der Vergleich entsprechender Formen mit der chronischen Lymphadenose möglich wird. Ob dieses Kriterium von prognostischer Bedeutung ist, bleibt insbesondere bei Würdigung unserer Ergebnisse fraglich. Ähnliches gilt auch für die Unterscheidung zwischen Fällen die ein monoklonales Paraprotein sezernieren und solchen, wo es lediglich im Tumorgewebe angehäuft nachzuweisen ist. Aber auch hier schien es uns wichtig, den Vergleich mit verwandten Krankheitsbildern, insbesondere der Makroglobulinämie Waldenström zu ermöglichen. Im übrigen ist gerade die Entdeckung einer Paraproteinämie oftmals der erste Schritt zur Diagnose eines malignen Lymphoms, wodurch sich eine besondere Bewertung rechtfertigt.

Tab. 14: Kombinationsformen verschiedener Krankheitsparameter.

A. lymphoplasmozytoid-lymphonodös-asekretorisch

11 Fälle

davon 7 diffus KM + (alle leukämisch, 4 hochleukämisch)
2 nestf. KM + (1 niedrig leukämisch)
2 KM - (1 Leber +, beide primär aleukämisch,
1 sek. leukämisch).

B. lymphoplasmozytoid-lymphonodös-sekretorisch

9 Fälle (2 sek. sekretorisch)

davon 8 diffus KM + (6 leukämisch, 4 hochleukämisch
incl. 2 sek. sekretorisch)
1 nestf. KM + (aleukämisch).

C. lymphoplasmozytoid-splenomegal-asekretorisch

7 Fälle

davon 3 diffus KM + (2 mäßig leukämisch, 1 primär
aleukämisch aber sek. niedrig
leuk.)
2 nestf. KM + (primär aleuk., nach Splenektomie
sekundär leukämisch)
2 KM - (1 sek. nestf. +, 1 sek. leuk-
ämisch nach Splenektomie).

D. lymphoplasmozytoid-splenomegal-sekretorisch

2 Fälle

davon 1 diffus KM + (hoch leukämisch)
1 KM - (aleukämisch)

E. lymphoplasmozytoid-extranodal-asekretorisch

1 Fall KM - (aleukämisch)

F. lymphoplasmozytoid-extranodal-sekretorisch

1 Fall KM - (aleukämisch, sek. sekretorisch)

G. lymphoplasmozytisch-splenomegal-asekretorisch

4 Fälle

davon 3 diffus KM + (primär aleukämisch, 1 nach Splenektomie niedrig leukämisch)

1 nestf. KM + (mittelgradig leukämisch)

H. lymphoplasmozytisch-splenomegal-sekretorisch

3 Fälle

davon 1 diffus KM + (hochleukämisch)

1 nestf. KM + (aleukämisch)

1 KM - (nach Splenektomie sek. leukämisch)

I. lymphoplasmozytisch-extranodal-asekretorisch

1 Fall KM - (aleukämisch)

K. polymorph-lymphonodös-asekretorisch

3 Fälle

davon 3 diffus KM + (2 aleukämisch, 1 mäßig leukämisch)

L. polymorph-splenomegal-sekretorisch

1 Fall nestf. KM + (aleukämisch, nach Splenektomie sekundär leukämisch).

M. polymorph-extranodal-asekretorisch

2 Fälle beide KM - (aleukämisch)

N. Grenzfall - lymphonodös-asekretorisch

3 Fälle

davon 3 diffus KM + (1 hoch, 2 mittelgradig leukämisch)

O. Grenzfall - lymphonodös-sekretorisch

1 Fall diffus KM + (mittelgradig leukämisch)

P. Grenzfall - splenomegal - asekretorisch

1 Fall diffus KM + (mittelgradig leukämisch, sek. hoch)

D. Kasuistische Darstellung der extranodalen und milz-
dominanten Erkrankungsfälle.

Fall Nr. 28

Patientin L. H., geb. 1909

Anamnese (VIII.72):

Zur Vorgeschichte war zu erfahren, daß bei der Patientin bereits 1969 eine derbe Schwellung an der Innenseite des rechten Oberarmes aufgetreten und exstirpiert worden war. Histologisch wurde dieser Tumor damals als ein nicht näher beschriebenes Lymphom eingeordnet. Ein etwa 1 Jahr später auftretendes Rezidiv an derselben Stelle wurde ebenso chirurgisch entfernt wie Lymphome, die in den Jahren 1970, 1971 und 1972 im Bereich des rechten Unterlides aufgetreten waren und z. T. bis in die Orbita infiltrierte. Die jeweiligen histologischen Befunde waren nicht einheitlich, differentialdiagnostisch schien am wahrscheinlichsten, daß es sich entweder um Lymphome von der Art eines Germinoblastoms oder eines Lymphosarkoms gehandelt hat. Während der ganzen Zeit war weder eine Beeinträchtigung des subjektiven Befindens aufgefallen, noch konnten irgendwelche pathologischen Blutbildveränderungen festgestellt werden.

Jetzt kam die Patientin zu uns zur Abklärung einer neuerlich aufgetretener tumoröser Veränderung am rechten Oberarm.

Klinische Erstbefunde:

Bei der körperlichen Untersuchung befand sich die 62-jährige Patientin in gutem Allgemeinzustand. Wegen einer erheblichen Adipositas waren Milz und Leber palpatologisch nicht sicher zu beurteilen. Am rechten Oberarm, etwa 10 cm über dem Ellenbogen, bestanden mehrere, relativ weiche, gegenüber der Unterlage und der Haut nicht verschiebbliche, kirsch- bis pflaumengroße Schwellungen.

Weitere Lymphome waren nicht tastbar. Der übrige physikalische Status war altersentsprechend unauffällig.

Humorale und zelluläre Blutbefunde:

BKS 14/44 mm n.W., Hb 14,6 g%, Erythrozyten 4,4 Mio./mcl, Thrombozyten 198.000/mcl, Leukozyten 8.000/mcl. Im Differentialblutbild unauffällige Verteilung mit 3 % stabkernigen und 69 % segmentkernigen Granulozyten, 3 % Monozyten und 25 % morphologisch einheitliche Lymphozyten. In der Serumelektrophorese Albuminanteil 62,8 %, α_1 -Globuline 2,9 %, α_2 -Globuline 8,2 %, β -Globulin 11,5 %, γ -Globulin 14,6 rel.% bei einem Gesamteiweiß von 7 g%. Die quantitative Untersuchung ergab eine Vermehrung des IgM-Anteils auf das Doppelte des Normwertes sowie normale Verhältnisse für IgA und IgG. Immunelektrophoretisch zeigte sich die Präzipitationslinie von IgM mäßig verstärkt, ein Anhalt für eine monoklonale Gammopathie ergab sich jedoch zu diesem Zeitpunkt nicht; auch eine Bence-Jones-Proteinurie war nicht nachweisbar.

Histologische und zytologische Organbefunde:

TU rechtes Unterlid (Prof. Eder/Univ. München, 5355/70):

Massive Durchsetzung des ganzen untersuchten Gewebstückes von zahlreichen Lymphozyten und retikulären Zellen. Eine Gitterfaserfärbung zeigt ein nur sehr lockeres Fasernetz. Das Bild entspricht einer vorwiegend lymphatischen Neubildung ohne wesentliche Kernpolymorphie und ohne gesteigerte Mitoserate und kann als sogenannter lymphatischer Pseudotumor eingeordnet werden. Die Abgrenzung gegen eine lymphatische Systemerkrankung erscheint nicht möglich.

Lymphknotenhistologie (Prof. Eder, 3000/II.71):

Der in seiner Struktur nicht mehr erkennbare Lymphknoten ist auffallend gleichmäßig durchsetzt von mittelfrühen Rumpfzellen mit hellen, stellenweise gebuchteten

Kernen, Mitosen sind mäßig vermehrt erkennbar. Der Befund entspricht entweder einem faserarmen lymphoblastischen Sarkom oder einem Germinoblastom.

c) TU-Rezidiv am rechten Unterlid (Prof. Eder, 7856/72):

Es findet sich erneut eine sehr ausgedehnte, gleichförmige Durchsetzung des ganzen Gewebes mit lymphoiden Rundzellen, die morphologisch den Vorbefunden entsprechen. Im Unterschied zu diesen läßt sich jetzt eine follikuläre Anordnung im Gitterfaserbild nicht feststellen. Der Befund entspricht am ehesten einem Lymphom vom Typ des Lymphosarkoms.

d) Lymphknotenzytologie (01793/VIII.72):

In dem sehr zellreichen Präparat finden sich praktisch ausschließlich kleine, reife Lymphozyten oft mit etwas aufgelockerten Kernen; ab und zu kann man unreife Formen gelegentlich lymphatischer Retikulumzellen finden. Der Befund entspricht am ehesten einer CLL.

e) Histologie eines Lymphknotens aus dem rechten Oberarm (Prof. Langer, 14292/VIII.72, Prof. Lennert, 1644/72):

Das mikroskopische Bild des in der Struktur zerstörten Lymphknotens ist beherrscht durch polymorphe Lymphozyten, die auch in das umgebende Fettgewebe infiltrieren. Daneben besteht eine herdförmige Vermehrung von Lymphoblasten, es finden sich auch etliche Plasmazellen sowie Mastzellen und eine deutliche Hämosiderose. In der immunochemischen Untersuchung konnte im Lymphknoten eine Vermehrung der IgM-Gammaglobuline auf das Zweieinhalbfache und eine Verminderung von IgG auf ein Drittel sowie von IgG auf ein Fünftel erfaßt werden. Im Tupfpräparat fallen zahlreiche PAS-positive Lymphozyten auf. Begutachtung: Morbus Waldenström mit relativ geringer Makroglobulinbildung.

f) PE aus einem TU am rechten Gaumensegel (Prof. Lennert, 3301/77):

Im subepithelialen Bindegewebe findet sich die typische Struktur des lymphatischen Gewebes zerstört. Es besteht eine diffuse Infiltration vorwiegend durch kleine Lymphozyten, dazwischen liegen einige z. T. in Mitose begriffene Lymphoblasten und einzelne Gewebsmastzellen. Die Leberzellen verfügen über ein basophiles Zytoplasma. Begutachtung: Das Exsdat aus der Mundhöhle entspricht einem niedriggradig malignen Lymphom, das einem lymphoplasmozytoiden Immunozytom entspricht.

g) Hämatomyelogramm (26.06.80):

Unspezifische, reaktiv-toxische Veränderungen von Erythro- und Granulopoese. Keine Vermehrung von Lymphozyten (5 %); geringe, reaktive Vermehrung von typischen Plasmazellen auf knapp 5 % der kernhaltigen Zellen.

Technische Untersuchungen:

a) Röntgenthorax (VIII.72):

Kein Hinweis auf eine Mediastinalverbreiterung oder pathologisch konstituierte Hili.

b) Milzzielaufnahme (VIII.72):

Normal große und glatt konturierte Milz.

c) Lymphknotenszintigraphie (VIII.72):

Die Speicherung im Bereich der pelvinen und der iliaca-len Lymphknoten erscheint etwas aufgelockert, das Lymphknotenband insgesamt leicht verbreitert. Der Befund könnte jedoch noch einer altersbedingten regressiven Veränderung entsprechen.

d) Röntgenaufnahme des Schädels in 3 Ebenen (VIII.72):

Kein Hinweis auf osteolytische Herde.

e) Röntgenthorax (I.78):

Herdförmige Verschattung von ca. 3 cm Durchmesser am rechten unteren Hiluspol. An der lateralen Thoraxwand links scharf begrenzte, möglicherweise schwartige Verschattung sowie kleinere gekapselte Ergüsse.

f) Röntgenthorax (II.78):

Deutliche Befundbesserung mit wesentlicher Verkleinerung des Rundschattens und weitgehender Rückbildung der Ergüsse.

Therapie und Verlauf:

Wie schon während der hier vorangegangenen Jahre, in denen bei der Patientin immer wieder lokal begrenzte, tumoröse Veränderungen im Bereich des Weichteilmantels, des rechten Oberarmes und am rechten Augenlid aufgetreten waren (histologische Befunde a-c), äußerte sich die Krankheit zunächst weiterhin lediglich in rezidivierenden Tumorbildungen verschiedener Lokalisation ohne allgemeine Krankheitssymptome und ohne - von einer beständigen, mäßigen Senkungsbeschleunigung abgesehen - objektivierbare humorale Veränderungen. Dementsprechend beschränkten sich therapeutische Maßnahmen auf die jeweils gezielte Bestrahlung der auftretenden Lymphome:

Ende 1973, also 5 Jahre nach Krankheitsbeginn erfolgte eine Strahlenbehandlung eines Tumorrezidivs am rechten Unterlid und einer ähnlichen Neubildung im Bereich einer alten OP-Narbe an der rechten Wange jeweils mit schnellen Elektronen von 5 bzw. 10 Megavolt in einer Herddosis von 1400 rd. Anschließend war die Patientin beinahe 1 1/2 Jahre beschwerdefrei, bevor sich erneut Lymphome am rechten lateralen Augenwinkel und am rechten Oberarm bildeten. Aktive Rezidive wurden im Sommer 1974 unter dem Betatron (5 MeV) mit promptem Erfolg bestrahlt.

Im Frühjahr 1975 folgte eine Radiatio (Betatron, 5 MeV) des rechten Augennarbenfeldes wegen eines Rezidivs, diesmal im rechten medialen Augenwinkel mit einer Herddosis von 1.200 rd.

Wiederum ein Jahr später bildete sich ein Lymphom an der linken Wange, das sich nach einer Strahlenbehandlung (HD 1.200 rd) völlig zurückbildete. Weitere Lymphknotenschwellungen waren zu dieser Zeit nicht feststellbar, das Befinden der Patientin war insgesamt gut. Jedoch bestand bereits im September 1976 erneut eine über fünfmarkstückgroße Infiltration in der rechten Hüftseite und kurze Zeit später weitere Lymphome am linken Ober- und Unterlid. Alle drei Regionen wurden mit relativ niedrigen Dosen bestrahlt.

Im Juli 1977 wurde aus einer tumorösen Wucherung der Mundschleimhaut eine erneute Exzision vorgenommen, die wiederum einem Morbus Waldenström bzw. einem lymphoblastenzytoiden Immunozytom entsprach (histologischer Befund f). Bei den übrigen serologischen Untersuchungen fand sich diesmal eine deutliche Zunahme des schon früher erhöhten IgM-Anteils in der quantitativen Eiweißanalyse. Die Immunelektrophorese erbrachte den dringenden Verdacht auf das Vorliegen einer monoklonalen IgM-Gammopathie vom kappa-Leichtkettentyp. Obwohl wiederum ein gutes Ansprechen des Lokalbefundes auf die Bestrahlung festzustellen war, nahm die Erkrankung von nun an einen etwas aggressiveren Verlauf. Im Herbst 77 wurden erstmals intrapulmonale Infiltrationen mit einer mäßig starken, linksseitigen Ergußbildung festgestellt (Technischer Untersuchungsbefund e). Bei der zytologischen Auswertung des Pleuraexsudats fanden sich überwiegende lymphozytäre Zellformen, die Infiltrationen waren demnach der Grunderkrankung zuzuordnen. Leber und Milz waren nicht vergrößert, doch waren beidseits axillär jetzt

etwa kirschgroße Lymphome tastbar. Die Patientin klagte über vermehrte Müdigkeit und zunehmende Belastungsdyspnoe. Die humoralen Befunde wiesen eine sukzessive Zunahme des Immunglobulinanteils in der Elektrophorese (bis 32 % bei einem Gesamteiweiß von 7,21 g %) aus, sowie eine hohe BKS. Eine leukämische Ausschwemmung von Lymphozyten in das periphere Blut war nicht festzustellen. Es erfolgte nun eine zytostatische Dauertherapie mit sehr niedrigen Dosen Leukeran und Prednison, die vom Januar 1978 bis zum Dezember 1979 fortgeführt wurde. Dies führte zu einer raschen und anhaltenden Rückbildung der pulmonalen Befunde (Technische Untersuchungsbefunde f) und einer Stabilisierung des Allgemeinbefindens. Bei der bisher letzten Untersuchung im Jahr 1980 war das subjektive Befinden der Patientin gut, Lymphknoten oder eine Hepatosplenomegalie waren nicht nachweisbar. Das Blutbild wies Normalbefunde aus, im Knochenmark zytologisch kein sicherer Anhalt für eine lymphatische Infiltration (Zytologischer Befund g). Die Vermehrung von IgM hat jedoch bis auf 3.500 mg% zugenommen. Eine Therapie erfolgte zu dieser Zeit nicht.

Zusammenfassung:

Lymphatische Systemerkrankungen im Sinne eines lymphoplasmozytoiden Immunozytoms mit einer Krankheitsdauer von bisher 11 Jahren. Während der ersten 8 Jahre lediglich lokale Manifestationen, vorwiegend im Bereich des Gesichtes, der Oberarme und später auch der Rachenschleimhaut. Später auch pulmonaler Befall, wobei gleichzeitig sich eine monoklonale IgM-Gammopathie mit kappa-Leichtketten ausbildet. Gutes Ansprechen auf eine zytostatische Therapie mit Leukeran und Prednison. Zytologisch war bisher keine Knochenmarksinfiltration nachweisbar.

Fall Nr. 29

Patientin Sch. I., geb. 1938

Anamnese (V.76):

Zum erstenmal im Sommer 1974 trat bei der bisher völlig gesunden Patientin an der linken Wange ein rötlicher Hautfleck auf, der sich in der Folge bis zu einer derben Platte vergrößerte. Gleichzeitig bildete sich ein etwa walnußgroßer, subkutan gelegener Knoten an der linken Hüfte. Im November 1974 führte sie ein rasch entstandener Knoten in der linken Mamma erstmals in ärztliche Behandlung. An einem auswärtigen Haus wurde eine Exstirpation der Intumeszenz vorgenommen, die histologische Analyse ergab die Diagnose eines malignen Lymphoms. Im September 1975 wurde ebenfalls an einem auswärtigen Institut eine niedrig dosierte Bestrahlung der mittlerweile noch größeren Platte an der rechten Wange (2 x 200 rd, 50 MV), sowie der inzwischen multiplen Infiltrate im Bereich des rechten M. gluteus durchgeführt, was zu einer völligen Restitution der Veränderungen führte. Im April 1976 klagte die Patientin über Schmerzen in der rechten Kieferhöhle, wobei röntgenologisch eine deutliche, tumoröse Verschattung zu objektivieren war. Es folgte eine operative Revision der Kieferhöhle; die histologische Untersuchung des gewonnenen Materials bestätigte die frühere Diagnose.

Klinische Erstbefunde (V.76):

36-jährige Patientin in gutem Allgemeinzustand. Im Bereich des Gluteus rechts ca. taubeneigroße, derbe Intumeszenz, daneben noch einzelne kleinere Geschwulstknoten palpabel. Sonst keine peripheren Lymphome; Leber nicht vergrößert tastbar, Milz bei Inspiration fraglich anstoßend.

Humorale und zelluläre Blutbefunde:

BKS 23/62 mm n.W., Hb 12,4 g%, Erythrozyten 4 Mio./mcl, Hb_E 29 pg, HKT 34 %, Lymphozyten 5.100/mcl, Thrombozyten 226.000/mcl. Im Differentialblutbild 1 % stabkernige, 74 % segmentkernige und 2 % basophile Granulozyten, 21 % Lymphozyten und 2 % Monozyten. Serumeisen 150 mcg%. Immunglobulin-Anteil 16,9 rel.% bei einem Gesamteiweiß von 7,2 g%. Die quantitative Untersuchung ergibt einen Normalwert für IgG (1460 mg/100 ml), eine deutliche Vermehrung von IgA auf 17 mg/100 ml und von IgM auf 329 mg/100 ml. Dementsprechend ergibt sich in der Immunelektrophorese eine mäßige Verstärkung der IgM-Präzipitationslinie, jedoch ohne Anhalt für Monoklonalität. EBV-IFT mit 1:512 (IgG) deutlich erhöht.

Zytologische und histologische Organbefunde:

a) Knochenmarkshistologie (V.76):

Geringe Osteoporose, Eisenmangel und unspezifisch-entzündliche Knochenmarksreaktion ohne Anhalt für eine maligne lymphozytäre Infiltration.

b) PE rechte Kiefernhöhle (Prof. Lennert, R 2048/76):

Vorwiegend lymphoide Rundzellen mit relativ weitem Zytoplasma, entsprechend einem lymphoplasmozytoiden Immunozytom mit ungewöhnlich vielen plasmozytoiden Zellen.

c) PE Nase rechts (Prof. Eder, I. 6336/76; Prof. Langer, 20947):

Vollständige Durchsetzung des Gewebes durch lymphoide Zellen mit rundlich ovalem Kern mit zentral gelegenen, basophilen Nukleolen. Wiederholt auch Zellen mit basophilem Zytoplasma und exzentrisch gelegenem Kern, PAS-Reaktion schwach positiv. Immunoblastisches Lymphom.

d) PE Nase links (Prof. Eder, J. 15064/VI.77):

Malignes Lymphom von lymphozytärem Habitus mit Andeutung zum plasmazytoiden Übergang.

e) PE Nase (Prof. Eder, J. 24502/X.77):

Lymphozytäre Zellen mit kleinen Nukleolen und chromatin-dichten Kernen, sowie schmalem, basophilen Zytoplasma, angedeutetes pseudofollikuläres Bild.

f) Hämatomyelogramm (5224/XII.78):

Bei einem Lymphozytenanteil von 5 % und 2 % Plasmazellen kein Anhalt für eine Knochenmarksinfiltration.

Technische Untersuchungen:

a) Röntgenthorax (V.76):

Unauffällige Befunde.

b) Lymphangiographie (V.76):

Auffällige Erweiterung der iliacaalen Lymphbahnen beid-seits, jedoch ohne sicheren Anhalt für eine Destruktion von Lymphgefäßen oder Lymphknoten.

c) Milzszintigraphie (V.76):

Organgröße im oberen Normbereich mit leicht inhomogener Struktur.

d) Leberszintigraphie (V.76):

Unauffällige Nuklidanreicherung.

e) Computertomogramm des Schädels (XII.78):

V. a. Tumorbildung in der linken Kleinhirnhöhle mit Ausbreitung in den linken Anteil des Kleinhirns und Über-greifen auf die obere linke Brückenhaube und ins linke Mittelhirn.

Therapie und Verlauf:

Nach dem stationären Aufenthalt im Mai 1976 erfolgte die Entlassung ohne weitere therapeutische Maßnahmen, da sich die Patientin der empfohlenen Bestrahlung der Tumoren im Glutaeusbereich sowie einer lokalen, radiologischen Nachbehandlung des verifizierten Kiefernhöhlen-Befalls nicht unterziehen mochte. Sie war dennoch weitgehend beschwerdefrei bis zum Frühjahr 1977 als wiederum Infiltrate an der Nase auftraten (Histologische Befunde c - e). Interessanterweise wurde von zwei histologischen Gutachtern aus einem Präparat (Histologischer Befund c) ein Übergang in ein hochgradig malignes, immunoblastisches Lymphom angenommen. Allerdings folgte doch wieder ein weitgehend beschwerdefreies Intervall von fast eineinhalb Jahren, bis sich im September 78 plötzlich Gleichgewichtsstörungen und eine inkomplette, linksseitige Hemiparese einstellten. Computertomographisch war ein Befall des Klein- und Mittelhirnes links zu objektivieren. Wir nahmen deshalb eine Bestrahlung beider seitlicher Schädelfelder (maximale Herddosis 1.300 rd in Schädelmitte) vor, die klinisch und computertomographisch zu einer vollen Remission führte. Bei einer letzten Kontrolluntersuchung im Februar 1979 war die Patientin nach wie vor völlig beschwerdefrei. Auffallende humorale oder technische Untersuchungsbefunde waren nicht zu erheben. Seither ist die Patientin in einem anderen Krankenhaus in Überwachung. Nach unseren Informationen war sie bei Untersuchungsabschluß am Leben.

Zusammenfassung:

Lymphoplasmozytoides Immunozytom mit rezidivierenden extranodalen Manifestationen im Bereich der Wange, Nase, Kiefernhöhlen, Mamma und Glutaeusmuskulatur. Jeweils

gutes Ansprechen auf niedrig dosierte radiologische Maßnahmen; im weiteren Verlauf intrakranieller Befall im Klein- und Mittelhirnbereich. Der von zwei Gutachtern geäußerte Verdacht auf einen zumindest teilweisen Übergang in ein hochgradig malignes, immunoblastisches Lymphom ist mit dem bisherigen klinischen Verlauf nur schwer zu vereinbaren. Eine Generalisierungstendenz besteht bislang nicht.

Fall Nr. 30

Patient B. R., geb. 1943

Anamnese (XII.76):

Im August 1971 trat zum erstenmal ein schwerer Atemwegsinfekt mit pneumonischen Infiltraten beider Lungenunterfelder auf. Seither war eine verstärkte Infektanfälligkeit mit gehäuften, z. T. fieberigen Affektionen der oberen Atemwege zu registrieren. Im Februar 1974 fielen im Rahmen einer Röntgenreihenuntersuchung Veränderungen in beiden Lungenunterfeldern auf. Zu dieser Zeit bestand auch eine zunehmende Belastungsdyspnoe, Nachtschweißneigung und gelegentliche, atemabhängige Thoraxschmerzen. Daraufhin erfolgte eine stationäre Untersuchung in einem pulmonologischen Zentrum, wo nach einer Bronchoskopie ein benignes Lymphom der Lunge mit starker lymphozytärer und in geringem Ausmaße auch plasmazellulär Infiltration des interstitiellen Bindegewebes bei intakten Alveolen, festgestellt wurde. Histologische bzw. zytologische Untersuchungen von Leber und Knochenmark ergaben keine pathologischen Veränderungen. Es erfolgte lediglich eine symptomatische Therapie. Unter laufenden lungenfachärztlichen Kontrollen blieb der Krankheitsprozeß bis zum Februar 1975 stationär. Dann zeigten röntgenologische Kontrollen eine Zunahme und Verdichtung der flächenhaften Verschattungen vornehmlich in beiden Lungenunterfeldern, jedoch auch über den mittleren Lungenabschnitten. Auch die Infektneigung hatte sich eher verstärkt, weshalb eine stationäre Einweisung zur weiteren Behandlung an unsere Abteilung erfolgte.

Klinische Erstbefunde:

32-jähriger Patient in leicht reduziertem Allgemeinzustand. Befunde einer mäßigen Bronchitis mit Reizhusten und Rötung des Rachenringes ohne Fieber. Bei der Perkussion der Lunge Dämpfung über beiden Unterfeldern, basal beidseits reichlich feinblasige RG. Leber knapp 4 cm unter dem Rippenbogen tastbar, Milz und periphere Lymphknoten nicht vergrößert palpabel.

Humorale und zelluläre Blutbefunde:

BKS 55/74 mm n.W., Hb 16 g%, Erythrozyten 5,2 Mio./mcl, Hb_E 30,8 pg, MCV 84 mcm³, HKT 44 %, Retikulozyten 6 ‰, Leukozyten 8.000/mcl, Thrombozyten 340.000/mcl. Im Differentialblutbild 69 % Segmentkernige, 3 % Eosinophile und 1 % basophile Granulozyten, 1 % Monozyten und 26 % Lymphozyten. In der Serumelektrophorese leichte Verminderung des Albuminanteils auf 55,8 rel.%, deutliche Vermehrung des α_1 -Globulins auf 5 rel.% und des α_2 -Globulins auf 15 rel.%, des β -Globulins auf 13,3 rel.% und einer Verminderung des γ -Globulinanteils auf 10,8 rel.% bei einem Gesamteiweiß von 7,8 g%. In der quantitativen Verteilung der Immunglobuline ergaben sich folgende Werte: IgG grenzwertig erniedrigt mit 790 mg pro 100 ml, IgA 146 mg pro 100 ml, IgM 230 mg pro 100 ml. Die Immunelektrophorese bot eine geringgradig verstärkte und deformierte Präzipitationslinie von IgM in ihrem katodischen Anteil, was auf eine Einschränkung der Heterogenität von IgM schließen ließ. Die Präzipitationslinien der Immunglobuline G und A waren geringgradig abgeschwächt. Kein Hinweis auf eine monoklonale Paraproteinämie oder eine Bence-Jones-Proteinurie. Die übrigen laborchemischen Daten waren mit Ausnahme eines auf 44 mg% erniedrigten Serumeisens normwertig, insbesondere auch die Virusserologien.

Histologische und zytologische Organbefunde:

a) Histologie des Pleura- und Lungengewebes (Prof.

Lennert, R 382/76; Prof. Langer, E-Nr. 2215/76):

Vollkommene Durchsetzung des Lungengewebes durch dicht lymphozytäre Infiltrate mit reifen Lymphozyten, Prolymphozyten, einzelnen Lymphoblasten und an wenigen Stellen durch Plasmazellen mit PAS-positiven, intra-zytoplasmatischen Einschlüssen: Lymphoplasmozytisches Immunozytom.

b) Hämatomyelogramm (08383/III.76):

Unspezifisch-reaktive Veränderungen in der weißen Reihe, Vermehrung der Eosinophilen, Granulozyten und Megakaryozyten. Bei einem Lymphozytenanteil von 3 % kein Anhalt für eine einschlägige Systemerkrankung.

c) PE des Magens (Prof. Langer, E-Nr. 15072/76):

Unauffällige Histologie der Magenschleimhaut.

Technische Untersuchungen:

a) Röntgenthorax in 2 Ebenen (13.01.76):

Ausgeprägte Infiltration über beiden Lungen, besonders im Bereich des rechten Mittellappens und im Bereich des rechten Unterlappens.

b) Milzszintigraphie (V.76):

Unauffällige Darstellung einer nicht vergrößerten Milz (errechnetes Gewicht 90 g).

c) Leberszintigraphie (V.76):

Unauffälliges Organ in Größe und Struktur.

d) Lymphknotenszintigraphie (V.76):

Unauffällige Nuklidanreicherung.

e) Oesophago-Gastro-Duodenoskopie (V.76):

Offenbar in Heilung begriffenes Ulcus ventrikuli.

Therapie und Verlauf:

Im Januar 1976 wurde bei dem Patienten eine linksseitige Thorakotomie vorgenommen. Es fanden sich ausgeprägte, flächenhafte Verklebungen zwischen der Pleura parietalis und viszeralis, weshalb eine über die ganze linke Lunge ausgedehnte Dekortikation vorgenommen werden mußte. Nach Lösen der Verwachsungen ließen sich Infiltrate in der Lingula und im dorsalen Anteil des linken Unterlappens tasten. Die Infiltrate waren etwa faustgroß und ähnelten in der Konsistenz gesundem Lebergewebe. Es wurde etwa kastaniengroße Gewebeprobe entnommen (Histologischer Befund a). Der postoperative Verlauf hat durch eine beidseitige Bronchopneumonie und eine erheblich verzögerte Wundheilung kompliziert.

In der Folgezeit wurden zwischen April und Juli 1976 insgesamt 6 Therapiezyklen nach dem KNOSPE-Schema mit Leukeran und Prednison durchgeführt. Dadurch ließ sich eine deutliche Verbesserung des Allgemeinbefindens erreichen, die dyspnoischen Beschwerden legten sich; allerdings bestanden nach wie vor Nachtschweißneigung, Juckreiz und gelegentliche Fieberzacken bis 40 Grad C. Röntgenkontrollen des Thorax im Juli belegten eine mäßige Rückbildung der intrapulmonalen Infiltrate, sodaß man sich zu einer Weiterführung dieses Zytostase-Regimes in 4-wöchentlichen Abständen entschloß. Zwischenzeitliche gastrale Beschwerden machten einschlägige Untersuchungen notwendig, wobei sich ein peptisches Ulkus, jedoch kein Lymphom des Magens fand (Histologischer Befund c, Technische Untersuchung e).

Anfang 1977 hatte sich das Befinden des Patienten unter

der oben beschriebenen Zytostase wieder verschlechtert. Er klagte über einen allgemeinen Kräfteverfall, zunehmende Schweißneigung und gelegentliche, thorakale Schmerzen beim Atmen. Die humoralen Befunde bedeuteten keine verstärkte Aktivität der Erkrankung. Mehrfache Thoraxkontrollen seit September 76 zeigten keine weitere Rückbildung der Infiltrationen. Deshalb wurde jetzt die zytostatische Therapie intensiviert. Bis Mai 1977 wurden 6 Therapiezyklen mit der Kombination Vincristin-Endoxan-Prednison (COP) vorgenommen, wobei wegen Parästhesien in den Händen zuletzt eine Reduktion der Vincristin-Dosis vorgenommen werden mußte. Objektiv ließ sich dabei bestenfalls eine minimale Rückbildung der Lungeninfiltrate erzwingen. Da sich auch das subjektive Befinden des Patienten nicht besserte, verzichtete man auf eine weitere Chemotherapie. Bei gelegentlichen Kontrolluntersuchungen seither sahen wir den Patienten in wechselndem Befinden, eine weitere Progredienz der Lungeninfiltrate war jeweils röntgenologisch auszuschließen. Auch die humoralen Werte blieben konstant, dies gilt auch für die Immunglobuline, obschon während der ganzen Zeit eine verstärkte Anfälligkeit für Atemwegsinfekte bestand. Bei einer bislang letzten Kontrolle Anfang 1980 bestand in der Serumelektrophorese kein monoklonales Immunglobulin und kein Anhalt für eine Knochenmarksinfiltration.

Zusammenfassung:

Bislang offensichtlich auf einen Befall beider Lungen und der Pleura beschränktes plasmozytisches Immunozytom mit ausgeprägter B-Symptomatik und humoralem Antikörpermangelsyndrom. Weitgehende Resistenz gegen zytostatische Therapie ohne Generalisierungstendenz während eines Zeitraumes von 6 Jahren.

Fall Nr. 31

Patientin H. K., geb. 1911

Anamnese (III.77):

Zur Vorgeschichte der Patientin seien seit Jahrzehnten bestehende Lumbalgien erwähnt, sowie eine Myokardinsuffizienz mit Herzrhythmusstörungen. Im Jahr 1976 war erstmals ein "roter Fleck" am rechten Knie aufgefallen, der sich in nächsten Monaten langsam vergrößerte. Im Februar 1977 erfolgte deshalb eine operative Entfernung der Intumescenz in einem auswärtigen Krankenhaus. Die histologische Diagnose lautete malignes Lymphom.

Klinische Erstbefunde (III.77):

Leicht vorgealterte Patientin in sonst gutem Allgemeinzustand. Leber am Rippenbogen palpabel, keine peripheren Lymphknoten und keine Milzvergrößerung festzustellen.

Humorale und zelluläre Blutbefunde:

BKS 41/44 mm n. W., Hb 16,6 g%, Erythrozyten 5,13 Mio./mcl, Hb_E 30,5 pg, MCV 86 mcm³, Hkt 35 %, Retikulozyten 24 ‰, Leukozyten 5.100/mcl, Thrombozyten 181.000/mcl. Im Differentialblutbild 2 % stabkernige, 44 % segmentkernige, 7 % eosinophile und 2 % basophile Granulozyten, 6 % Monozyten, 39 % Lymphozyten. Serum-Eisen 72 mcg%, Kupfer 120 mcg%. In der Eiweißelektrophorese etwas erhöhter IgG-Anteil auf 20 rel.% bei 6,5 g% Gesamteiweiß. Die quantitative Auswertung ergab normale Verhältnisse für die einzelnen Immunglobulin-Klassen (IgG 1198 mg/100 ml, IgA 167 mg/100 ml, IgM 265 mg/100 ml). Immunelektrophoretisch war weder im Serum noch im Urin eine monoklonale Gammopathie nachzuweisen. ANA schwach positiv (Titer 1:50 gegen Ratten-Niere und -Leber), EBV-IFT 1:128 (IgM).

Histologische und zytologische Organbefunde:

a) PE rechtes Knie (Prof. Lennert, R 674/77):

Ausgeprägte Infiltration durch Zentrozyten, dazwischen Immunoblasten, Plasmazellen und mehrfach lymphoide und plazmazytoide Zellen mit intrazytoplasmatischen und intranukleären PAS-positiven Einschlüssen: Gemischtzelliges Immunozytom.

b) Hämatomyelogramm (00833/30.03.77):

Normale Zelldichte, leichte Vermehrung vor allem reifer, kleiner Lymphozyten (10 %), mit schmalem Plasma- saum, vereinzelt auch mit mittelweisem Zytoplasma, des- gleichen leichte Vermehrung (4 %) der Plasmazellen. Die Veränderungen können reaktiv gedeutet werden, eine lym- phatische Infiltration im Anfangsstadium ist jedoch nicht auszuschließen.

Bei weiteren Sternalmarkspunktionen (1977, 1978) je- weils ähnliche Befunde.

Technische Untersuchungen:

a) Röntgenthorax (III.77):

Linksdilataion des Herzens, unverdächtige Befunde für Hilus und Mediastinum.

b) Leber- und Knochenszintigraphie (VII.77):

Unverdächtige Nuklidanreicherung.

c) Milzszintigraphie (IX.77):

Verdacht auf Splenomegalie mit Speicherdefekt (errechne- tes Milzgewicht 211 g).

d) Lymphknotenszintigraphie (IV.78):

Kein Nachweis vergrößerter abdominaler Lymphome.

e) Milzszintigraphie (IX.78):

Diesmal normal große, homogen strukturierte Milz (errechnetes Gewicht 130 g).

Therapie und Verlauf:

Bei der Erstaufnahme befand sich die Patientin in gutem Allgemeinzustand, periphere Lymphome oder Hepatosplenomegalie waren nicht nachweisbar. Bei voll erhaltener Hämatopoese ergab sich somit zu diesem Zeitpunkt keine Indikation zu spezifischen therapeutischen Maßnahmen. Etwa 3 Monate später hatte sich ihre allgemeine Leistungsfähigkeit verschlechtert, axillär hatten sich beidseits Lymphome bis Kirschgröße gebildet, die Milz war szintigraphisch verdächtig auf einen Befall im Sinne der Grundkrankheiten (siehe Technische Befunde d). Während der nächsten beiden Monate nahmen die Lymphknoten an Größe weiter zu. Es erfolgte deshalb eine Bestrahlung beider Axillarfelder aus dem Betatron mit einer Dosis von 4000 rd MD beidseits. Diese Behandlung bewirkt eine völlige Rückbildung der Lymphome, das Befinden der Patientin war gebessert, unverändert bestand jedoch ein trockener Reizhusten bei einer mäßig stark ausgeprägten Neigung zu Infekten im Hals-Rachen-Bereich. Bis zum April 1978 waren rechts axillär und supraclaviculär links erneut kleinere Lymphome aufgetreten, die über die nächsten eineinhalb Jahre in wechselnder Größe bestehen blieben, insgesamt aber bestenfalls eine geringe Wachstumstendenz zeigten. Mehrfache Versuche die Lymphome zu punktieren, erbrachten kein verwertbares Material. Insgesamt verlief die Erkrankung bislang relativ blande. Bemerkenswert scheint jedoch eine gewisse verstärkte Infektanfälligkeit mit den schon genannten Affektionen im Rachen-Hals-Bereich, rezidivierenden Zystitiden und einer Erkrankung an thorakalem Herpes

zoster. Dieser Situation entsprach ein langsames Absinken der Immunglobuline von 1,3 auf 0,5 mg/100 ml. Blutbildveränderungen traten im Beobachtungszeitraum nicht auf. Eine permanent gegebene neurologische Symptomatik mit Ausbildung einer Peroneusschwäche links und anhaltenden Lumbalgien waren bei einschlägigen Untersuchungen auf degenerative Wirbelsäulenveränderungen zurückzuführen, ein zentraler Befall im Rahmen des Lymphoms war weitgehend auszuschließen.

Zusammenfassung:

Gemischtzelliges Immunozytom mit klinischer Erstmanifestation im Integumentbereich des linken Knies. Im weiteren Verlauf Ausbildung axillärer und cervikaler Lymphome mit gutem Ansprechen auf eine Bestrahlungstherapie. Progredienter Abfall der Immunglobulin-Konzentrationen im Blut mit leichter Infekt-Diathese. Keine Beeinträchtigung der Hämatopoese, keine relative oder absolute Lymphozytose.

Fall Nr. 32

Patient M. M., geb. 1935

Anamnese (XI.78):

Die Vorgeschichte des Patienten weist eine Vagotomie wegen peptischer Ulcera des Magens im Jahr 1967 sowie eine Pylorotomie nach einer funktionellen Magenausgangstenose im Jahr 1968 auf. Seit dem Januar 1977 hatten sich postprandial gürtelförmige Oberbauchschmerzen eingestellt, Inappetenz, gelegentliches morgendliches Erbrechen und ein Gewichtsverlust von 12 kg. Deshalb erfolgte im September 77 die Einweisung in ein auswärtiges Krankenhaus, wo gastroskopisch unregelmäßige Ulcerationen im Angulusbereich festgestellt wurden, deren histologische Untersuchung die Diagnose eines malignen Lymphoms ergab. Es wurde deshalb eine totale Gastrektomie mit Dünndarminterpositionen sowie eine Splenektomie und die Exstirpation kleiner Lymphknoten aus dem Bereich der kleinen Magenkurvatur durchgeführt. In der Folgezeit fühlte sich der Patient wohl, bis im Herbst 1978 ein rasch aufschießender Lymphknoten am rechten Kieferwinkel festgestellt wurde, dessen feinnadelbiopatische Untersuchung ein Rezidiv im Rahmen des bekannten Lymphoms belegte. Zu diesem Zeitpunkt hatte sich auch die Allgemeinsymptomatik wieder verstärkt mit Müdigkeit und Schweißneigung.

Humorale und zelluläre Blutbefunde:

BKS 12/25 mm n.W., Hb 13,6 g%, Erythrozyten 4,1 Mio./mcl, Hb_E 33 pg, MCV 98 mcm³, Hkt 40 %, Thrombozyten 284.000/mcl, Leukozyten 9.500/mcl. Im Differentialblutbild fanden sich 26 % Lymphozyten. In der Eiweißelektrophorese 16,9 rel.% Gammaglobuline bei einem Gesamteiweiß von 6,88 g%, die in der quantitativen Verteilung

Normwerte aufwiesen (IgG 1260 mg/100 ml, IgA 376 mg/100 ml, IgM 235 mg/100 ml). In der Immunelektrophorese ließ sich weder eine monoklonale Paraproteinämie noch eine Bence-Jones-Proteinurie nachweisen. Die üblichen serologischen Untersuchungen ergaben lediglich eine schwach positive Reaktion für antinukleäre Antikörper gegen Maus-Niere (Titer 1 : 200).

Zytologische und histologische Organbefunde:

a) Hämatomyelogramm (005017/XI.78):

Plasmozytose (ca. 10 %), vermutlich reaktiver Art, kein Anhalt für lymphatische Systemerkrankung.

b) Myelotomie (Prof. Lennert, R 5415/78):

Unspezifische Markreaktion.

c) Histologie des Magens (Prof. Lennert, 5694/78):

Verdacht auf diffuses, möglicherweise zentroblastisch-zentrozytisches Lymphom.

d) Lymphknotenhistologie (Prof. Lennert, R 5919/XII.78):

Bei völliger zerstörter Lymphknotenstruktur finden sich vor allem kleine lymphoide Rundzellen, etwas größer als typische Lymphozyten; dazwischen etliche große, stark basophile Immunoblasten und Plasmazellen. Polymorphes Immunozytom.

e) Leberhistologie (Dr. Seib, E 9687/77):

Kein Anhalt für lymphatische Infiltration.

f) Milzhistologie (Dr. Seib, E 9688/77):

Kein Anhalt für lymphatische Infiltration bei normaler Organgröße.

Technische Untersuchungen:

a) Röntgenthorax mit Hilustomographie (XI.78):

Unauffällige Befunde.

b) Lymphangiographie (XI.78):

Kein Anhalt für Befall der dargestellten Lymphknoten.

c) Computertomographie des Schädels und des Abdomens
(I.79): Normale Organverhältnisse.

Therapie und Verlauf:

Nachdem Ende 1978 ein Rezidiv im zervikalen Bereich eines ursprünglich auf den Magen und umgebende Lymphknoten beschränkten malignen Lymphoms aufgetreten war, wurde der Patient zur Weiterbehandlung an unsere Abteilung verlegt. Die zervikalen und axillären Lymphknotenstationen wurden im Dezember 78 bis Februar 79 mit jeweils 4.000 rd aus dem Gammatron bestrahlt. Dies führte zu einer völligen Rückbildung der zervikalen und axillären Lymphome, eine suspekta Vergrößerung der Tonsillen bestand jedoch unverändert. Wegen des schnellen Lymphknotenwachstums und der prognostisch nicht günstig eingeschätzten Lymphknotenhistologie mit einem relativ hohen Anteil an blastoiden Zellformen erfolgte anschließend eine zytostatische Therapie nach dem COP-Schema, die insgesamt über drei Zyklen durchgeführt wurde. Das Befinden des Patienten war nach Abschluß der Behandlung im April 79 deutlich besser. Es bestanden jedoch sowohl klinische Zeichen einer Vincristin-induzierten Neuropathie mit Parästhesien in den Händen und einem Ausfall des ASR als auch Hinweise auf eine möglicherweise strahlenbedingte Plexusschädigung mit motorischen Störungen (C 3/C 4) im Schulterarmbereich. Die humoralen Befunde waren zu diesem Zeitpunkt völlig unauffällig.

Antiglobulinkonsumptionstest mit polyvalentem Coombs-serum schwach positiv, mit Antikomplementserum stark positiv im Sinne erythrozytär fixierter Antikörper. Haptoglobin unter 5 mg%, LDH 335 U/l. EBV-VCA-IFT (IgM) 1:32.

In der PAS-Färbung 60 % positive Zellen, bei der Lymphozyten-Markierung Erniedrigung des E-rosettenbildenden Lymphozytenanteils auf 15 %.

Histologische und zytologische Organbefunde:

a) Hämatomyelogramm (VII.75):

Zelldichte leicht vermehrt, Sideroblasten deutlich vermindert, 1,5 % Plasmazellen, 6 % Lymphozyten. Der Befund entspricht einer hyperplastischen Erythropoese bei Verdacht auf hämolytische Anämie mit Eisenmangel.

b) Knochenmarkshistologie (VI.75):

Gesteigerte Erythropoese, kein Hinweis auf lymphatische Infiltration.

c) Milzhistologie (Prof. Lennert, R 1154/76):

Teilweise stark vergrößerte Follikel, infiltriert durch kleine reife Lymphozyten, dazwischen einige stark basophile Immunoblasten und plasmazytoide Zellen. Zytochemisch waren ausschließlich B-Lymphozyten nachweisbar: Lymphoplasmozytoides Immunozytom.

d) Leberhistologie (Prof. Altmann, VII.77):

Sternzell- und Epithelsiderose ohne Anhalt für lymphatische Systemerkrankung.

Technische Untersuchungen:

Lymphangiographie (VII.75):

Unauffällige paraaortale, inguinale und pelvine Lymphknoten.

Therapie und Verlauf:

Wegen einer zunehmend sich ausbildenden, Coombs-positiven hämolytischen Anämie erfolgte eine anfangs hochdosierte Therapie mit Prednison, ohne daß sich im Verlauf eines Monats eine Verbesserung der Blutbildbefunde erreichen ließ.

Bis Ende 1975 war eine weitere Größenzunahme der Milz zu verzeichnen (18 cm unter dem Rippenbogen). Wegen der damit verbundenen anhaltenden Oppressionsbeschwerden erfolgte am 25.03.76 die Splenektomie (Milzgewicht 4.700 g). Im weiteren Verlauf (Abb. 16) normalisierten sich die hämatologischen Parameter, es blieb lediglich eine mäßige Leukozytose um 10.000 Zellen/mcl mit einem Lymphozytenanteil von ca. 30 %. Auch die Hämolysezeichen waren bis auf einen nur mehr schwach positiven direkten Antiglobulinkonsumptionstest, nicht mehr nachweisbar.

Im Januar 1977 erfolgte eine Kontrollmyelotomie, deren histologische Begutachtung (Prof. Burkhardt/München) eine geringfügige, herdförmige Durchsetzung des Knochenmarks durch lymphatische Zellen, durchmischt mit einzelnen Plasmazellen und Mastzellen, erbrachte. Das subjektive Befinden des Patienten war von einer gewissen Infektneigung (bei stets normalen Ig-Werten) und flüchtigem Pruritus abgesehen, während des gesamten Beobachtungszeitraumes bis Ende 1979 gut. In mehrfach entnommenen Knochenmarkaspiraten zeigte sich keine Progredienz der lymphatischen Infiltration (20 % Lymphozyten). Ein schwach positiver direkter Coombs-Test war regelmäßig zu reproduzieren.

Zusammenfassung:

Offenbar primär lienale lymphatische Erkrankung ohne belegbare Knochenmarks- oder Leberinfiltration zu Beginn. Ein Paraprotein bzw. ein morales Antikörpermangelsyndrom waren nicht nachweisbar. Erst 1,5 Jahre nach dem verifizierten Krankheitsbeginn wurde eine herdförmige Knochenmarksinfiltration festgestellt, die bei zytologischen Kontrollen bisher keine Progredienz aufwies. Ein schwach positiver direkter Coombs-Test war mehrfach zu reproduzieren.

Fall Nr. 34

Patient R. A., geb. 1919

Anamnese (XI.76):

Eine erste hausärztliche Untersuchung erfolgte im April 1975 wegen eines labilen Hypertonus. Bis dahin waren keine ernsthaften Erkrankungen erwähnt. Die damals durchgeführten, üblichen laborchemischen Untersuchungen waren unauffällig. Ab Februar 1976 traten rezidivierende, hochfieberige grippale Infekte mit ausgeprägter Nachtschweißneigung auf. Im März 1976 durchlitt der Patient eine schwere Pneumonie mit Hämoptoe. Bei einer im April des Jahres vorgenommenen Blutbildkontrolle fiel erstmals eine Anämie (Hb 9,3 g%) auf, ohne daß dies zu weiteren diagnostischen Maßnahmen geführt hätte. In der Folgezeit zunehmende Blässe, Müdigkeit und Gewichtsverlust (6 kg in 6 Monaten). Im September 1976 begab sich der Patient wegen einer neuerlichen schweren Bronchitis mit Nachtschweißneigung erneut in hausärztliche Behandlung, wobei nach wie vor eine Anämie mit einem Hb-Wert um 10 g%, eine deutliche BKS-Beschleunigung und eine relative Lympho- (70 %) bzw. Monozytose (28 %) verzeichnet wurde. Im November 1976 erfolgte die Überweisung an unsere Abteilung unter dem Verdacht auf eine Agranulozytose (Leukozyten 1.200/mcl).

Klinische Erstbefunde:

57-jähriger Patient in relativ gutem Allgemeinzustand. Auffällige, fahlgelbe Blässe der Haut, disseminierte, kleinere Hämangiome im Bereich des Körperstammes. Leber ca. zwei Querfinger unter dem Rippenbogen stehend tastbar, Milz nicht palpabel. Über der Pulmo vereinzelte, mittelblasige RG.

Humorale und zelluläre Blutbefunde:

BKS 57/69 mm n.W., Hb 12,1 g%, Erythrozyten 3,68 Mio./mcl, Hb_E 33,9 pg, MCV 91 mcm³, Hkt 33 %, Thrombozyten 213.000/mcl, Retikulozyten 23 %, Leukozyten 1.600/mcl. Im Differentialblutbild 12 % stabkernige, 6 % segmentkernige, 2 % eosinophile Granulozyten, 30 % Monozyten und 50 % Lymphozyten. Serum-Fe 69 mcg%, Serum-Cu 144 mcg%. In der Serumelektrophorese deutliche Erhöhung des γ -Globulin-Anteils auf 32,9 rel.% bei einem hohen Gesamteiweiß von 8,8 g%. In der quantitativen Analyse Vermehrung aller Immunglobulin-Klassen (IgG 2538 mg/100 ml, IgA 830 mg/100 ml, IgM 546 mg/100 ml). Immunelektrophoretisch ließ sich lediglich eine polyklonale Ig-Erhöhung - besonders der Klassen IgG und IgA - erfassen, jedoch keine monoklonale Gammopathie nachweisen. Leichte Bilirubinämie von 1,8 mg%, davon 1 mg% direktes Bilirubin, Haptoglobin negativ.

Coombs-Teste negativ, keine Kälteagglutinine, LDH 248 U/l. Unspezifische Lues-Serologie negativ, Fibrinogen 282 mg%, normale plasmatische Gerinnungsverhältnisse. Normalwerte für Vitamin B₁₂, Folsäure und unauffällige Hb-Elektrophorese. Bei einer Immunofluoreszenzuntersuchung konnten Antikörper gegen glatte Muskulatur nachgewiesen werden (schwach positiv, Titer 1:10). In der PAS-Färbung stellten sich 20 Granulozyten positiv dar.

Histologische und zytologische Organbefunde:

a) Hämatomyelogramme:

1) (XI.76/09868):

Knochenmark von leicht vermehrter Zelldichte mit ausgeglichenem EGV, leicht rechts verschobener Erythropoese und leicht links verschobener Granulopoese mit stärkeren Kern-Plasma-Reifungsdissoziationen und auf-

fallend wenigen Granulozyten. Sideroblasten mit 12 % deutlich erniedrigt, Plasmazellen stellenweise deutlich vermehrt (4 %), Lymphozyten 6 %, vereinzelt Gewebsbasophile. Kein sicherer Anhalt für eine primäre Bluterkrankung, in erster Linie spricht das Bild für einen erhöhten Granulozytenumsatz bei chronischer Infektion: Verdacht auf Agranulozytose in der Kompensationsphase.

2) (XI.78/005055):

Leicht verminderte Zelldichte, EGV ausgeglichen. Megakaryozyten vermindert, Plasmazellen leicht vermehrt (8 %), leichte bis mäßige Vermehrung kleiner, zum Teil nacktkerniger Lymphozyten (20 %) im Vergleich zum Vorbefund, so daß der Verdacht auf eine beginnende Knochenmarksinfiltration im Rahmen einer lymphatischen Systemerkrankung geäußert werden muß.

b) Milzzytologie (Prof. Langer 00784/III.77):

Überwiegend kleine bis mittlere lymphatische Zellformen, zum Teil mit mittelweitem, vacuolisiertem Zytoplasma, die aber insgesamt morphologisch unauffällig sind. Keine Plasmazellen, vereinzelt Histiozyten und Granulozyten, keine extrameduläre Blutbildung. Der Befund ist verdächtig im Sinne eines Immunozytoms.

c) Leberhistologie (Prof. Langer, 6458-59/III.77;
Prof. Altmann, 26655/VII.77):

Normale Organarchitektur mit Siderose und vereinzelt vermehrter Aktivität der Sternzellen.

d) Milzhistologie (Prof. Lennert, 2605/VI.77):

Hochgradige Infiltration der Pulpastränge durch Lymphozyten und Plasmazellen. Im vorliegenden Präparat finden

sich außer retikulären Plasmazellen auch etliche plasmazytoide und lymphoide Zellen. Die Follikel sind klein und enthalten nur sehr wenige aktive Keimzentrumszellen: Lymphoplasmozytoides Immunozytom.

Technische Untersuchungen:

a) Thorax-Röntgenaufnahme (XI.76):

Unauffälliger Herz-Lungen-Befund ohne suspekte Hili oder verbreitertem Mediastinum.

b) Leberszintigraphie (III.77):

Große, insgesamt diffus-inhomogen speichernde Leber, verdächtig auf einen diffusen Leberumbauprozeß.

c) Milzszintigraphie (III.77):

Deutlich vergrößerte, diffus-inhomogen speichernde Milz.

d) Lymphknotenszintigraphie (VI.77):

Kein Hinweis auf Befall im Sinne einer lymphatischen Systemerkrankung.

e) Fe-/Cr-Markierung der Erythrozyten (III.77):

Deutliche Verkürzung der scheinbaren, halben Erythrozyten-Überlebenszeit auf 8,5 Tage (Norm 28 ± 5 Tage), wahrscheinlich im Rahmen einer Hämolyse, jedoch kein vermehrter Abbau über der Milz, keine extrameduläre Blutbildung. Fe-Einbau in die Erythrozyten beschleunigt und quantitativ vermehrt.

Therapie und Verlauf:

Während des ersten halben Jahres in dem der Patient sich in unserer Behandlung befand, war das Krankheitsgeschehen dominiert von einer ausgeprägten Anämieneigung und einer erhöhten Anfälligkeit für Infekte im Bereich der Atemwege auf dem Hintergrund einer ausgeprägten Leuko-

penie. Ursächlich dürften hier zwei pathomechanische Faktoren zusammengewirkt haben, nämlich eine Coombs-negative Hämolysse und ein - die Thrombopoese aussparender - Hypersplenismus. Eine anfänglich diskutierte medikamentös-toxische Agranulozytose konnte aufgrund des weiteren Verlaufes ausgeschlossen werden.

Eine zunächst versuchte Therapie mit Kortikosteroiden mußte wegen subjektiver Unverträglichkeit abgebrochen werden, die verifizierenden pneumonischen bzw. bronchitischen Infekte waren antibiotisch gut beherrschbar.

Im Frühsommer 1977 kam es zur relativ raschen Ausbildung eines exzessiven Milztumors (20 cm in MCL, Technischer Befund c) bei unverändert bestehender Leukopenie und Anämie. Obwohl bei einer Fe-/Cr-Markierung (Technischer Befund e) kein verstärkter Erythrozytenabbau in der Milz nachzuweisen war, wurde am 28.06.77 eine Splenektomie (Milzgewicht 1500 g) vorgenommen, da anzunehmen war, daß die Leukopenie Folge eines Hyperspleniesyndroms sei. Intraoperativ entnommene Gewebeproben aus Knochenmark und Leber waren erneut unverdächtig hinsichtlich einer lymphatischen Systemerkrankung (Histologische bzw. zytologische Befunde a 1, b, c, d), im Milzgewebe war eine gemischtzellige Infiltration durch B- (43 %) und T-Lymphozyten (63 %), nachweisbar.

Tatsächlich kam es postoperativ zu einer vollständigen Rekompensation des peripheren Blutbildes, auch die zuvor exzessiv erhöhten Immunglobuline gingen insbesondere in ihrem IgG-Anteil auf Normwerte zurück. Hinweis auf eine monoklonale Gammopathie ergab sich wiederum nicht.

Im weiteren Verlauf war der Patient aus hämatologischer

Sicht weitgehend unauffällig. Er ging bis zu seiner Pensionierung ohne Schwierigkeiten seinem Beruf nach. Allerdings war er inzwischen mehrfach in einem auswärtigen Krankenhaus in stationärer Behandlung wegen intermittierender, zerebraler Anfallsäquivalente, möglicherweise im Rahmen einer posttraumatischen Epilepsie. Ein intrakranieller raumfordernder Prozeß konnte jedoch computertomographisch ausgeschlossen werden. Bei einer Kontrolluntersuchung im November 78 ergab sich jedoch erstmals ein Knochenmarksbefund mit einer signifikanten Vermehrung von Lymphozyten und Plasmazellen (Zytologischer Befund a 2). Da sich auch im peripheren Blutaussstrich - bei normaler quantitativer Verteilung - morphologisch im Sinne von lymphoplasmazytoiden Zellen veränderte Lymphozyten fanden, ist jedoch eine beginnende Knochenmarksinfiltration mit peripherer Ausschwemmung nicht ausgeschlossen. Ein sicherer Beleg hierfür ergab sich jedoch bis Ende des Beobachtungszeitraumes (I.80) nicht, das Befinden des Patienten war zu diesem Zeitpunkt unbeeinträchtigt.

Zusammenfassung:

Bislang nicht sicher extralialen manifeste lymphatische Neoplasie mit - nach Splenektomie sistierender - Hämolyse und völliger Rekompensation des Blutbildes. Nach der Knochenmarkszytologie und qualitativen Veränderungen der peripheren Lymphozyten ist jedoch eine Generalisierung inzwischen nicht mehr auszuschließen.

Fall Nr. 35

Patient V. F., geb. 1941

Anamnese:

Aus der früheren Vorgeschichte des Lehrers war erinnerlich, daß er mit 13 Jahren an einer Bronchitis erkrankte und danach einen Monat lang erhöhte Temperaturen hatte. Während einer Appendektomie mit 16 Jahren seien Lymphknotenschwellungen im Bauchraum aufgefallen. Mit 21 Jahren wurde erstmals eine Leukozytenvermehrung und eine sichere Milzvergrößerung verzeichnet, ohne daß daraus spezifische Konsequenzen gezogen worden wären; das Befinden und die Leistungsfähigkeit waren uneingeschränkt. Seit dem 26. Lebensjahr häuften sich pro Jahr zwei bis drei protrahiert verlaufende hochfieberhafte Infekte und unklare subfebrile Zustände. 1971 sank die Leistungsfähigkeit deutlich ab, zudem verlor der Patient in 6 Monaten 5 kg Gewicht, es fiel eine Nachtschweißneigung auf.

Klinische Erstbefunde (II.71):

Asthenischer Patient in unauffälligem Allgemeinzustand. Die peripheren Lymphknotenstationen waren sämtlich frei von Lymphomen. Die Milz stieß in Inspiration derb an, die Leber war nicht vergrößert.

Humorale und zelluläre Blutbefunde:

Hb 16,5 g%, Erythrozyten 5 Mio./mcl, Thrombozyten 190.000/mcl, Leukozyten 18.900/mcl mit 68 % morphologisch unauffälligen Lymphozyten, 2 % stabkernigen, 28 % segmentkernigen neutrophilen Granulozyten und 2 % Monozyten. Elektrophoretisch normale Verteilung mit 18 % Gammaglobulinanteil bei 7,3 g% Gesamteiweiß. Kein Paraproteinnachweis im Serum oder Urin. Unter den quantitativen Werten der Immunglobuline IgG mit 1040 mg/100 ml

und IgM mit 196 mg/100 ml im Normbereich, IgA leicht erniedrigt auf 72 mg/100 ml, Coombs-Serologie, antinukleäre Antikörper und serologische Suchtests negativ.

Histologische und zytologische Organbefunde:

a) Hämatomyelogramm:

1) II.71 (Univ.-Klinik Freiburg):

Schmal ausgeprägte Hämatopoese, diskrete, stellenweise nestförmige Vermehrung kleiner bis mittelgroßer Lymphozyten auf durchschnittlich 15 % der kernhaltigen Zellen.

2) II.73 (Univ.-Klinik Freiburg):

Deutliche lymphatische Infiltration (45 % der kernhaltigen Zellen).

3) IV.73 (Univ.-Klinik Freiburg):

Das zytologische Blutbild ist jetzt beherrscht von 90 % Lymphozyten.

4) VII.76 (09147):

Monotones Vorherrschen kleiner dichtkerniger Lymphozyten (85 %), vereinzelt mittelgroße Zellen mit weitem basophilen Zytoplasma und perinukleärer Aufhellung. Typische Plasmazellen und Gewebsbasophile nicht vermehrt.

b) Knochenmarkhistologie (II.72, Doz. Hennekeuser/
Freiburg):

Normale Hämatopoese mit stellenweise gesteigerter Erythropoese und leichter Vermehrung von Eosinophilen, keine lymphatischen Zellen nachweisbar.

c) Leberhistologie (I.71/Univ.-Klinik Freiburg):

Periportale Infiltration von Lymphozyten nach dem Muster einer chronischen Lymphadenose.

d) Milzhistologie:

1) I.71 (Univ.-Klinik Freiburg):

Spärliche infiltrative Vermehrung von kleinen bis mittelgroßen Lymphozyten mit engem Zytoplasmasaum.

2) (Prof. Lennert, R 2661/78):

Grenzfall zwischen atypischer CLL und lymphoplasmozytoidem Immunozytom ohne PAS-positive Einschlüsse.

e) Milzzytologie (003804/VI.78):

Das Bild wird beherrscht von relativ monotonen lymphatischen Zellformen meist kleiner bis mittlerer Ausprägung mit dichtem Kern. Es fallen immer wieder Zellen mit weitem Zytoplasmasaum auf, selten finden sich typische basophile Plasmazellen, relativ häufig Immunoblasten, keine Gewebsbasophilen, keine extrameduläre Blutbildung: Lymphoplasmozytoides Immunozytom mit deutlicher Blastenwachstumsfraktion.

f) Lymphknotenhistologie (Prof. Langer, 16903/VIII.76;
Prof. Lennert E 18860/76):

Vollkommene Aufhebung der Lymphknotenstruktur mit Resten angedeuteter Pseudofollikel und Normoproliferation von vorwiegend unreifen lymphatischen Zellen. Außerdem finden sich einzelne lymphozytäre Zellen mit PAS-positivem Zytoplasma, während typische Plasmazellen und Ablagerungen von paraproteinhaltigen Substanzen fehlen: Grenzfall zwischen CLL und lymphoplasmozytoidem Immunozytom.

Histologische Sektionsbefunde (S.Nr. 477/VII.79):

g) Lymphknoten:

Bei vollkommener Aufhebung der normalen Lymphknotenstruktur findet sich sehr zellreiches Gewebe, vorwiegend mit kleinen lymphatischen Zellen mit gelegentlichen PAS-po-

sitiven Körnchen intracytoplasmatisch.

h) Knochenmark:

Neben noch erhaltenen Vorstufen der roten und weißen Zellreihe erkennt man zahlreiche Megakaryozyten. Den größten Zellanteil stellen aber auch hier kleine lymphatische Rundzellen.

i) Leber:

Zahlreiche lymphatische Zellen in den Periportalfeldern und in geringerer Dichte auch in den Sinusoiden.

Technische Untersuchungen:

Thoraxröntgenaufnahme (II.71):

Unauffälliger Befund ohne Hiluslymphome oder Verbreiterung des Mediastinums.

Röntgenangiographie (II.71):

Iliacal und paraaortal gering vergrößerte Lymphknoten mit aufgelockertem Speicherungsmuster und Konturdefekten.

Milzzielaufnahme (II.71):

Meßtechnische Vergrößerung der Milz auf 15 x 8 cm.

Therapie und Verlauf:

Von 1971 an war eine langsame, kontinuierliche Vergrößerung von Lymphknoten in allen Regionen mit Bevorzugung der cervikal-submandibulären Gruppen und eine parallele Zunahme der Milzvergrößerung zu beobachten. Gleichzeitig stiegen die Leukozytenwerte an und die Knochenmarksinfiltration nahm kontinuierlich zu (Befunde a) 1 - 3). Die therapeutischen Maßnahmen waren auf Wunsch des Patienten zunächst homöopathisch und antroposophisch orientiert (Iscador, Helixor).

Im Jahr 1974 erfolgte bei einer Leukozytose von 24.000 Zellen erstmals eine Leukeran-Prednisontherapie, die zwar

zu einer Verminderung der Leukozyten auf 3.900 Zellen führte, jedoch wegen einer Thrombozytopenie abgebrochen werden mußte.

Im Sommer 1975 machte der Patient eine Rötelinfection durch, Infekte des Nasen-Rachenraums wurden häufiger und zu Zeiten florider Infekte schienen Hals- und Achsellymphome stärker zu werden.

Über das Jahr 1976 wurde bei Leukozytenwerten um 300.000/mcl mit kurzen Unterbrechungen eine Leukeranie (6 mg/d) -Fluocortolon (10 mg/d) -Dauertherapie angesetzt.

Bei der Erstuntersuchung in unserem Hause (VIII.76) befand sich der Patient in recht gutem Allgemeinzustand. Beidseits am Hals, ebenso wie nuchal, axillär und inguinal, fielen multiple, bis pflaumengroße Lymphome auf. Die stark vergrößerte Milz reichte in der Längsausdehnung bis ins kleine Becken (22 cm unter dem Rippenbogen) und überschritt die Nabellinie nach rechts um 10 cm. Die Leber war meßtechnisch nicht vergrößert.

Die laborchemischen Untersuchungen erbrachten eine exzessive Leukozytose von 400.000 Zellen/mcl mit einem Anteil von 99 % polymorpher Lymphozyten im Differentialblutbild, eine Thrombozytopenie von 34.000 Zellen/mcl sowie 3,75 Mio. Erythrozyten/mcl.

In der Serumelektrophorese zeigte sich eine deutliche Verminderung der IgG-Globulin-Konzentration auf 10,3 rel.% bei einem niedrigen Gesamteiweiß von 6,1 g%, die nach der quantitativen Analyse alle 3 Immunglobulin-klassen betraf (IgG 418 mg/100 ml, IgA 33 mg/100 ml, IgM 36 mg/100 ml). Ein monoklonales Paraprotein war nach wie vor nicht nachweisbar. Die übrigen routinemäßig durchgeführten Laboruntersuchungen erbrachten nur noch eine geringfügige LDH-Erhöhung auf 315 U/l. Bei den verschiedensten serologischen Untersuchungen auf Anti-

körper gegen virale oder bakterielle Antigene bzw. Rheumafaktoren war ein positiver Toxoplasmose-Immunfluoreszenz-Titer (1:256) bei allerdings negativer Toxoplasmose-KBR feststellbar.

In der PAS-Färbung der peripheren Lymphozyten war ein Score von 72 bei 63 % positiven Zellen meßbar. Der Befund einer immunologischen Lymphozytendifferenzierung wies auf das Vorliegen von intrazytoplasmatischen Immunglobulinen, vorwiegend der Klasse IgM-kappa hin.

Da zu dieser Zeit neben einer sehr stark vergrößerten Milz eine extreme Lymphozytose im Vordergrund des klinischen Bildes stand, wurde zunächst eine über 11 Sitzungen anberaumte Zytopherese durchgeführt. Dabei gelang eine Reduktion der zirkulierenden Lymphozyten auf ein Fünftel des Ausgangswertes und des Blutvolumens um ein Fünftel, was auch eine erhebliche Verkleinerung der Milz zufolge hatte. Nach Abschluß dieser Behandlung war jedoch auch der Immunglobulinspiegel im Serum weiter abgesunken (5,2 rel.% bei einem Gesamteiweiß von 5,5 g%). Man substituierte deshalb mehrfach Immunglobuline und führte eine immunstimulierende Therapie mit Helixor durch.

Da jedoch die Leukozytenzahl binnen kurzer Zeit wieder auf über 500.000 anstieg und auch der Milztumor rasch nachwuchs, wurde Ende 76 die Milz in ihrer gesamten Ausdehnung mit einer Herddosis von 200 rd bestrahlt (Prof. Mushoff/Univ.-Klinikum Freiburg).

Auch der Effekt dieser Therapie währte nicht lange. Bei einer Untersuchung im März 1977 reichte die Milz bereits wieder bis über die Nabellinie, im peripheren Blut fand sich eine Leukozytose von 190.000 Zellen mit 90 % Lymphozyten. Submandibulär, axillär und auch in den Leistenbeugen bestanden Lymphome bis zu Taubeneigröße. Man entschloß sich deshalb zu einer erneuten

Milzbestrahlung, diesmal mit insgesamt 500 rd in der Zeit von März bis Juni 1977.

Im Oktober desselben Jahres war trotz einer zwischenzeitlichen Behandlung mit Iscador eine erneute extreme Vergrößerung der Milz und der peripheren Lymphknoten sowie eine Leukozytose von über 300.000 Zellen festzustellen. Nachdem auch nach einer dritten Milzbestrahlung ein neuerliches, rasches Milzwachstum mit Oppressionssymptomen und erheblichen Hyperspleniezeichen (Thrombozyten 40.000/mcl) deutlich wurde, entschloß man sich zur Durchführung einer Splenektomie (13.06.78). Postoperativ kam es neben einer exzessiven Thrombozytose zum Anstieg der Lymphozyten bis auf 300.000 Zellen/mcl im Oktober 78. Eine Erholung der Gammaglobulin-Werte auf 10,4 rel.% war nur von kurzer Dauer. Im weiteren Verlauf war nämlich ein kontinuierliches Absinken von allen Ig-Klassen zu verzeichnen, wobei jedoch insgesamt die Infektanfälligkeit gegenüber der Zeit vor Splenektomie eher geringer geworden schien. Allerdings waren Bronchitiden oder pulmonale Affektionen meist hartnäckig und gingen mit anhaltendem Fieber einher. Ende 1978 erfolgte wegen stärkerer B-Symptomatik und deutlicher Zunahme der axillären Lymphome ein neuerlicher Therapieversuch mit Leukeran und Prednison, ohne daß die extreme lymphatische Zellproliferation wirksam unterdrückt werden konnte. Es folgte deshalb eine kurzfristige extrakorporale Blutbestrahlung (ECIB) und eine perkutane Radiatio der mittlerweile zu großen Konglomeraten angewachsenen cervikalen und axillären Lymphome (je 1000 rd auf alle Felder), was eine deutliche Rückbildung der Lymphome sowie der Lymphozytose bis auf 30.000/mcl bewirkte. Nach Abschluß der Strahlenbehandlung wurde erneut Leukeran und Prednison in niedriger Dosierung gegeben. Nach einer kurzen Phase mit relativ gutem Befinden

stellten sich ab März 1979 wieder protrahiert verlaufende Infekte der Atemwege ein (Immunglobuline 0,26 g%), die Blutlymphozyten stiegen wiederum auf Werte um 300.000 Zellen/mcl. Überdies kam es im Mai 1979 zu mehreren - auch szintigraphisch nachgewiesenen - Lungenembolien (bei Thrombozytenwerten um 200.000/mcl) mit den klinischen Zeichen einer anhaltenden Rechtsherzbelastung.

Am 21.07.1979 verstarb der Patient nach erneuten Lungenarterienembolien unter dem Bild eines akuten Cor pulmonale. Diese Diagnose bestätigte sich bei der Sektion, wo sich makroskopisch ein erheblich dilatierter und hypertrophierter rechter Ventrikel und ein völliger Verschuß der linken A. pulmonalis fand. Ubiquitär bestanden mäßige Lymphome bis Walnußgröße (paraaortal, inguinal). Die histologische Untersuchung des Knochenmarks und der Lymphknoten entsprach dem Bild eines Immunozytoms (Histologische Befunde g - i).

Zusammenfassung:

Auffällig verlaufende lymphatische Systemerkrankung mit außerordentlich langer Krankheitsdauer von etwa 17 Jahren bei einem ungewöhnlich jungen Patienten. Zum Zeitpunkt einer bereits 9-jährigen Krankheitsdauer waren Milz und Leber sicher befallen, im Knochenmark fand sich jedoch erst eine nestförmige Infiltration. So möchte man in diesem Fall einen primär generalisierten Charakter der Erkrankung in Frage stellen.

Histologisch steht die Krankheit zwischen einer typischen CLL und einem lymphoplasmozytoiden Immunozytom. Der klinische Verlauf ist geprägt durch die außerordentliche Proliferationsaktivität der neoplastischen Zellen mit entsprechender Lymphozytose und Splenomegalie sowie einem ausgeprägten Antikörpermangelsyndrom aller Immunglobulinklassen. Auffallend war auch das lange Zeit gu-

te Allgemeinbefinden des Patienten bei einem objektiv weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Exitus letalis im Rechtsherzversagen nach rezidivierenden Lungenembolien.

Fall Nr. 36

Patientin W. G., geb. 1929

Anamnese (VII.73):

Bei der berufstätigen Dichtungstechnikerin aus ländlichen Wohnverhältnissen und ohne wesentliche Vorerkrankungen, kam es im Jahr 1972 zu einer sich langsam ausbildenden Belastungsdyspnoe, zu Schwäche und mäßigen Gewichtsverlusten. Im Juli 1973 auftretende Oppressionsbeschwerden im linken Oberbauch führten zur stationären Einweisung.

Klinische Erstbefunde:

44-jährige Patientin in gutem Allgemeinzustand mit mäßigen Anämiezeichen. Milz derb 15 cm unter dem Rippenbogen tastbar, Leber von normaler Größe, keine palpablen Lymphome.

Humorale und zelluläre Blutbefunde:

BKS 24/55 mm n.W., Hb 11,1 g%, Erythrozyten 4,1 Mio./mcl, Hb_E 27,2 pg, Thrombozyten 84.000/mcl, Leukozyten 14.800/mcl. Im Differentialblutbild 40 % unauffällige Lymphozyten und 42 % mittelgroße, plasmareiche lymphatische Zellen (= plasmazytoide Zellen). In der Serumelektrophorese 17,5 rel.% Gammaglobulin bei 7,1 g% Gesamteiweiß. Quantitativ IgG normal (1300 mg/100 ml), IgA (100 mg/100 ml) und IgM (80 mg/100 ml) leicht erniedrigt. Immunelektrophoretisch kein Paraproteinnachweis.

In der Coombs-Technik Nachweis erythrozytär fixierter Antikörper der Klasse IgG und erythrozytär fixierten Komplements in geringen Mengen; keine frei zirkulierenden Antikörper. Meinicke-Klärungsreaktion 3-fach positiv. Übrige Serologie inklusive Toxoplasmose, EBV, anti-

mitochondriale und antinukleäre Antikörper negativ. In der PAS-Färbung des peripheren Blutes waren 27 % der mononukleären Zellen schwach diffus positiv: sämtliche Zellen in der Alpha-Naphthyl-acetatesterase- und sauren Phosphatasereaktion negativ. Im Rosettentest mit Schäferythrozyten 42 % rosettenbildende Lymphozyten. Die mittelgroßen plasmareichen Zellen bildeten keine E-Rosetten. Auffallend war ihr Verhalten hinsichtlich der B-Lymphozytenmarker: In wiederholten Untersuchungen zeigten sämtliche Zellen dieses Typs an den Oberflächen IgG, einen Fc-Rezeptor, einen C₃-Rezeptor, jedoch keine Rosettenbildung mit Mäuseerythrozyten. Intrazytoplasmatisch wiesen sie im Gegensatz zum Oberflächenbesatz IgM-kappa auf.

Histologische und zytologische Organbefunde:

a) Hämatomyelogramm (03272/VII.73):

Bei normaler Zelldichte Infiltration des Markes (30 %) durch mittelgroße lymphatische Zellen mit dichter Kernstruktur und meist basophilem mittelweiten Zytoplasmasaum.

b) Knochenmarkshistologie (Prof. Burkhardt/VII.73):

Diffuse Durchsetzung des Parenchyms mit kleinzelligen, dichtkernigen und engplasmatischen Zellelementen. Einzelne aufgelockerte Zellkerne mit reifem Zytoplasmasaum, vereinzelt Plasmazellen und Mastzellen.

c) Milzhistologie (Prof. Lennert/2027/73):

In Randabschnitten der hyperplastischen Follikel und in der roten Pulpa massive Infiltration kleiner Lymphozyten und plasmazytoider Zellen. Einzelne Epitheloidzellgruppen. Reichlich PAS-positive Kerneinschlüsse. Die Milz zeigt einen verminderten Gehalt an Immunglobulinen der Klassen IgG und IgA, sowie eine Vermehrung von IgM

auf das Zehnfache.

In der Milzzytologie überwogen mittelgroße, plasmazytoide Zellen mit hellem, weitem Zytoplasma.

d) Leberhistologie (Prof. Langer/IX.73):

Infiltration kleiner, lymphatischer Rundzellen in den Portalfeldern.

Technische Untersuchungen:

Lymphknotenszintigraphie (II.77):

Verdacht auf Befall der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten (rarefizierte und inhomogene Speicherung).

Therapie und Verlauf:

Wegen der raschen Zunahme der Milzgröße mit entsprechenden lokalen Beschwerden wurde im September 73 eine Splenektomie durchgeführt (Histologische Befunde c, d), wobei eine monströs vergrößerte Milz mit einem Gewicht von 2.700 g komplikationslos entfernt wurde. Der Verlauf nach Splenektomie ist in Abb. 17 dargestellt. Nach einem überschießenden Ansteigen der peripheren Zellzahlen (Leukozyten 42.000/mcl, Thrombozyten 415.000/mcl) unmittelbar nach Splenektomie, stellte sich eine alsbaldige Normalisierungstendenz ein. Im November 1973 war ein Anstieg von IgG (2.475 mg/100 ml), eine Normalisierung von IgA (400 mg/100 ml) bei weiterhin relativ niedrigem IgM-Anteil (123 mg/100 ml), zu verzeichnen. Das klinische Befinden war während der nächsten Jahre stabil, das rote Blutbild gut kompensiert. Bei Leukozytenwerten zwischen 15.000 und 20.000 Zellen/mcl blieb der Anteil der lymphatischen und plasmazytoiden Zellen mit 60 % bzw. 10 % stabil. Bei einer Kontrollsternalpunktion Anfang 1977 fand sich unverändert eine mäßiggradige Infiltration (25 %) des bekannten Zelltyps. Bei wiederholten ambulanten Kontrolluntersuchungen im Jahre 1978 und 1979 war

klinisch keine Progredienz des Leidens zu verifizieren. Erst in der zweiten Hälfte des Jahres 1979 zeigte sich erstmals eine geringgradige Anämie mit Hb-Werten um 11,8 g% sowie eine gewisse Zunahme der Leukozyten auf 28.000/mcl. Die einzelnen Immunglobulin-Klassen waren normal repräsentiert. Bei Abschluß der Verlaufsbeobachtung war die Patientin am Leben und bei relativ guter Gesundheit.

Zusammenfassung:

Es handelt sich offenbar um eine lymphatische Systemerkrankung, bei welcher der Milzbefall im Vordergrund steht. Hier bot sich eine gemischte Infiltration von Lymphozyten und plasmazytoiden lymphatischen Zellen. Die Eiweißanalyse erbrachte eine ausgeprägte Vermehrung von IgM im Milzgewebe. Im peripheren Blut zeigte sich ein plasmazytoider Zelltyp mit auffallender Differenz zwischen epimembranösem und intrazytoplasmatischem Immunglobulingehalt. Von den übrigen Organen war in Knochenmark und Leber eine Vermehrung von Lymphozyten und plasmazytoiden Zellen zu belegen, während ein Lymphknotenbefall nicht sicher nachzuweisen war.

Humoral imponierten eine Verminderung von IgA und vor allem IgM vor der Splenektomie, antierythrozytär fixierte Antikörper der IgG-Klasse und unspezifische AK-Reaktionen (Meinicke-Klärungsreaktion anhaltend positiv). Nach Splenektomie während eines Beobachtungszeitraumes von etwa 7 Jahren bestenfalls geringfügige Progressionszeichen. Ein monoklonales Paraprotein war bisher nicht nachweisbar; eine zytostatische oder radiologische Therapie war nicht indiziert.

Fall Nr. 37

Patientin B. G., geb. 1932

Anamnese:

Aus der Vorgeschichte sind ein Ikterus im Alter von 17 Jahren, sowie seit 20 Jahren bestehende rheumatoide Gelenksbeschwerden ohne spezifischen Befund zu nennen. Seither nimmt die Patientin häufig Antiphlogistika. Außerdem bestand während der letzten drei Jahre eine verstärkte Neigung zu Infekten im Bereich der oberen Atemwege. Wegen seit Januar 75 anhaltender Druckbeschwerden im linken Oberbauch, unklaren Temperaturerhöhungen und körperlicher Abgeschlagenheit erfolgte eine stationäre Einweisung.

Klinische Erstbefunde:

Exzessiv vergrößerte Milz 16 cm unter dem Rippenbogen derb tastbar, Leber nicht sicher vergrößert, keine palpablen Lymphome.

Humorale und zelluläre Blutbefunde:

BKS 9/15 mm n. W., Hb 11,7 g%, Erythrozyten 4,9 Mio./mcl, Hb_E 23,9 pg, MCV 79 mcm³, Thrombozyten 107.000/mcl, Leukozyten 3.600/mcl mit Linksverschiebung in der granulozytären Reihe, 16 % Monozyten, 20 % morphologisch unauffällige Lymphozyten, 6 % mono-lymphozytäre Zellen. In der Serumelektrophorese Hypogammaglobulinämie von 10 rel.% bei einem niedrigen Gesamteiweiß von 6,4 g%. IgG 393 mg/100 ml, IgA 19 mg/100 ml, IgM 48 mg/100 ml. In der Im-munelektrophorese humorales Antikörper-Mangelsyndrom aller drei Fraktionen ohne Paraproteinbildung. In der PAS-Färbung Index 24 bei 40 % Positiv-Zellen. T-Zell-Anteil im Schafrosettentest mit 48 % nicht signifikant erniedrigt. Meinicke-Klärungsreaktion zweifach positiv, spezifische Lues-Serologie negativ.

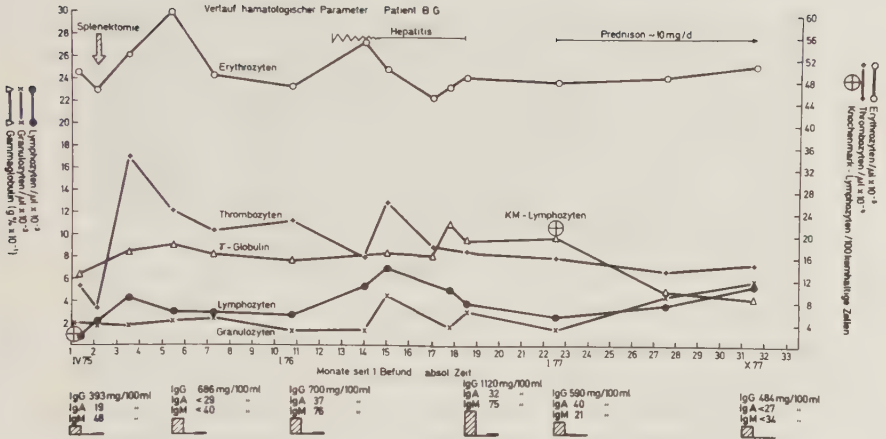


Abb. 18: Verlauf hämatologischer Parameter, Pat. 37

Histologische und zytologische Organbefunde:

a) Hämatomyelogramm (06460/IV.75):

Leicht links verschobene und verstärkte Granulopoese, einzelne blastenartige Zellen mit lymphatischer Kernstruktur und Zytoplasmaauszipfelungen, Lymphozytenanteil 2 %.

b) Knochenmarkshistologie (Prof. Burkhardt/IV.75):

Scharf begrenzte, große und kleinere Herde lymphoider Zellen, zum Teil mit stark gebuchtetem Kern und mit weitem Zytoplasma.

c) Milzhistologie (Prof. Lennert, R 1510/75, Prof. Langer, 93266/75):

Hyperplasie des lymphatischen Gewebes in Form starker Follikelausbildung. In den Randzonen konzentrische Schichtung von Lymphozyten. Auffallende Zellen mit mittelgroßen, stark gekerbten Kernen und germinoblastenartigen Zellen. Kleinherdige Ansammlungen von plasmazellartigen Elementen, hier und dort Epitheloidzellansammlungen: Lymphoplasmozytoides Immunozytom.

d) Leberhistologie (Prof. Langer, 8185/75):

Geringe Proliferation der Sternzellen ohne Anhalt für malignes Lymphom.

Therapie und Verlauf:

Wegen zunehmender Oppressionsbeschwerden und mäßigen Zeichen eines Hyperspleniesyndroms wurde am 06.05.75 eine Splenektomie durchgeführt (Milzgewicht 3800 g). Danach kam es zu einer Erholung der hämatologischen Parameter (Abb. 18) und zum sukzessiven Anstieg sämtlicher Immunglobulinfraktionen in den unteren Normbereich.

Im April 1976 machte die Patientin eine akute (Australia-Antigen-negative) Hepatitis durch, die unter hepatotroper Medikation abklang. Im September 1976 hatten sich die Leberenzyme weitgehend erholt, die Immunglobuline zeigten sich bis auf IgA (32 mg/100 ml) normwertig.

Bei einer Sternalpunktion im Januar 1977 war eine deutliche, nestförmige lymphatische Infiltration (20 %, stellenweise bis 50 %) festzustellen, wobei ein großer Teil der Zellen über ein auffallend weites Zytoplasma verfügte, einzelne boten eine blastoide Kernfiguration. Typische Plasmazellen wurden nicht beschrieben, dagegen eine Vermehrung von Gewebsbasophilen.

Im weiteren Beobachtungszeitraum bis Ende 1979 war das klinische Bild durch eine deutliche Neigung zu protrahierten, aber milde verlaufenden Infekten geprägt. Die Patientin erhielt deshalb neben niedrigen Prednison-dosen in zweiwöchigen Abständen Immunglobuline substituiert. Der Antikörpermangel blieb dennoch konstant nachweisbar (November 1979 IgG 420 mg/100 ml, IgA 45 mg/100 ml, IgM 35 mg/100 ml). Die Blutbildwerte zeigten bisher bestenfalls eine geringe Lymphozytose (bis maximal 6.500 Zellen/mcl), es traten keine peripheren Lymphome auf. Ein monoklonales Paraprotein war nicht nachweisbar.

Seit dem Jahr 1978 liegen nur noch sporadische Befunde vor. Die Patientin ist jedoch von rheumatoiden Beschwerden abgesehen, in relativ gutem Befinden und bedurfte bisher keiner zytostatischen oder radiologischen Therapie.

Zusammenfassung:

Lymphatische Systemerkrankung mit krankheitsdominanter Milz und herdförmigen, offensichtlich langsam progredierenden Knochenmarksbefall. Ein Paraprotein war nicht nachweisbar, dagegen wurden mehrfach unspezifische Antikörper nachgewiesen. Dem anhaltenden Antikörpermangel-syndrom entsprachen die klinischen Zeichen einer Abwehrschwäche. Nach Splenektomie bisher außer intermittierender Prednisongabe in niedriger Dosierung keine weitere Therapie notwendig.

Fall Nr. 38

Patientin W. J., geb. 1905

Anamnese:

Bei der früher immer gesunden Hausfrau war bereits in den letzten Jahren eine deutliche Hautblässe aufgefallen. Im Herbst 74 vermerkte sie einen Gewichtsverlust von 5 kg in kurzer Zeit und eine deutliche Einschränkung ihres physischen Leistungsvermögens. Die Aufnahme in ein auswärtiges Krankenhaus erfolgte wegen Anämiebeschwerden mit Ohrensausen und mehrfachen kollaptischen Zuständen. Nachdem dort neben einer ausgeprägten Anämie (Hb 6,6 g%, Erythrozyten 2,6 Mio./mcl) auch ein großer Milztumor aufgefallen war, erfolgte nach der adäquaten Substitution von Erythrozyten-Konzentraten die Verlegung an unsere Abteilung.

Klinische Erstbefunde:

Patientin in erheblich reduziertem Allgemeinzustand mit Tachykardie, Blässe der Haut und sichtbaren Schleimhäute. Die Milz war etwa 12 cm unter dem Rippenbogen stehend, derb tastbar, perkutorisch und palpatorisch keine sichere Lebervergrößerung, lediglich inguinal beidseits knapp kirschkerngroße Lymphknoten.

Humorale und zelluläre Blutbefunde:

Hb 10,6 g%, Erythrozyten 4,5 Mio./mcl, Thrombopenin von 50.000 Zellen/mcl, Leukopenin mit 3.300 Zellen/mcl. Im Differentialblutbild 55 % stabkernige, 39 % segmentkernige Granulozyten, 6 % Monozyten, 46 % morphologisch unauffällige Lymphozyten. In der Eiweißelektrophorese Immunglobuline auf 10 rel.% erniedrigt bei einem Gesamteiweiß von 6 g%. In der quantitativen Verteilung Verminderung in Ig auf 671 mg/100 ml und IgA auf 37 mg/100 ml bei normalem IgM mit 68 mg/100 ml. Bei der immunelek-

trophoretischen Analyse von Serum und Urin keine Paraproteine nachweisbar.

Starke Positivität der Cardiolipin-Flockungsreaktion, der Meinicke-Klärungsreaktion und des WAR.

Histologische und zytologische Organbefunde:

a) Hämatomyelogramm (05842/XI.74):

Gesteigerte Erythropoese, Vermehrung der Megakaryozyten, verdächtig im Sinne einer hämolytischen Anämie. Keine nachweisbare Infiltration von Lymphozyten (1,5 %) oder Plasmazellen.

b) Lymphknotenhistologie (Prof. Langer):

Geringe, chronische unspezifische Lymphonodulitis.

c) Milzhistologie (Prof. Lennert, R 307/75):

Vermehrung und Vergrößerung der weißen Pulpa ohne abgrenzbare Keimzentren. Die Zellelemente stellen sich vorwiegend als kleine Lymphozyten, zum Teil plasmazellähnlich, gelegentlich als Plasmoblasten und Germinoblasten dar. Ausgedehnte PAS-positive Präzipitate. Einzelne Epitheloidzellgruppen.

Diagnose: Lymphoplasmozytoides Immunozytom.

d) Leberhistologie (Prof. Altmann/Würzburg):

Periportale Infiltrate kleiner Rundzellen, einzelne langgestreckte Zellkerne, Vermehrung kernhaltiger erythroblastischer Zellen. Verdacht auf Morbus Waldenström.

Therapie und Verlauf:

Am 24.01.1975 wurde wegen der anhaltenden Oppressionsbeschwerden und der erheblichen Panzytopenie als Folge eines Hypersplenismus eine Milzexstirpation (Milzgewicht 4.100 g) durchgeführt. Nach der Splenektomie (Abb. 19) stellte sich eine rasche Erholung des körperlichen Befindens der Patientin ein. Das Blutbild normalisierte

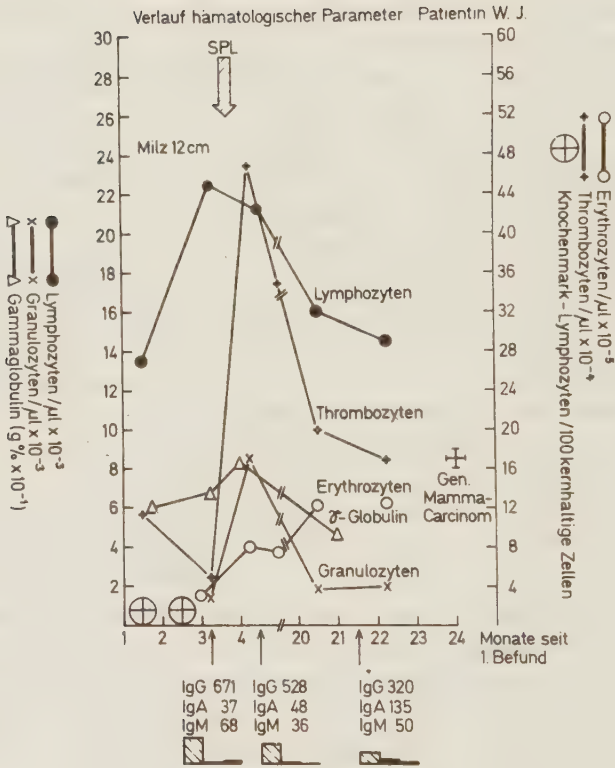


Abb. 19: Verlauf hämatologischer Parameter, Pat. 38

sich bis auf eine mäßiggradige Leukozytose und Lymphozytose gut (Hb 12,8 g%, Erythrozyten 4,24 Mio./mcl, Leukozyten 14.000/mcl, davon 60 % unauffällige Lymphozyten).

Knapp eineinhalb Jahre später im Juni 1976 wurde in einem auswärtigen Krankenhaus ein linksseitiges Mammakarzinom diagnostiziert und als inoperabel begutachtet. Es

fanden sich Vergrößerungen von Hals- und Inguinallymphknoten, sowie eine verdächtige Hiluslymphknotenvergrößerung rechtsseitig. Die Laborbefunde zeigten ein ausgeglichenes rotes Blutbild (Hb 12,8 g%), eine relative Lymphozytose (Leukozyten 9.200/mcl mit 71 % Lymphozyten), sowie eine Erniedrigung der Immunglobulin-Klassen G (320 mg/100 ml), M (50 mg/100 ml) ohne Paraproteinbildung. Im Dezember 1976 verstarb die Patientin an den Folgen des generalisierten Mammakarzinoms. Eine Obduktion wurde nicht durchgeführt.

Zusammenfassung:

Lymphatische Systemerkrankung mit beherrschendem Milzbefall, periportale Zellinfiltration der Leber und peripherer Panzytopenie. Zytologisch bzw. histologisch kein verifizierbarer Befall des Knochenmarks und peripherer Lymphknoten. Ein Paraprotein war nicht nachweisbar, dagegen bestand ein mäßig ausgeprägtes Antikörpermangelsyndrom. Nach Splenektomie kam es zu einer hämatologischen Kompensation über einen Zeitraum von knapp eineinhalb Jahren. Exitus letalis zwei Jahre nach verifiziertem Krankheitsbeginn infolge eines generalisierten Mammakarzinoms. Eine während des gesamten Verlaufs bestehende Leuko- bzw. Lymphozytose könnte als möglicher Hinweis auf eine Generalisation gelten.

Fall Nr. 39

Patientin K. M., geb. 1912

Anamnese (III.73):

Die zuvor - von einer Ychthiosis vulgaris abgesehen - immer gesunde Hausfrau, kam bereits im September 1970 wegen unklarer Fieberzustände, Gewichtsverlust und Leistungsinsuffizienz an einem auswärtigen Krankenhaus zur Aufnahme. Schon damals war ein derber Milztumor ca. 6 cm unter dem Rippenbogen tastbar, jedoch keine peripheren Lymphome. Es bestand eine relative Lymphozytose von 63 % bei 4.700 Leukozyten/mcl und sonst normalem Blutbild. In der Serumelektrophorese fanden sich normale Ig-Konzentrationen. Eine damals gewonnene Knochenmarkshistologie (Prof. Burkhardt) war bei deutlicher Zellarmut und mit Vermehrung lymphatischer Zellen verdächtig im Sinne einer "RetikULOse". Im März 1973 erfolgte wegen einer weiteren Größenzunahme der Milz die Überweisung an unsere Abteilung.

Klinische Erstbefunde:

61-jährige, etwas anämische Patientin in gutem Allgemeinzustand. Milz und Leber mit 11 bzw. 6 cm unter dem Rippenbogen tastbaren Rand jeweils extrem vergrößert. Keine palpablen Lymphome.

Humorale und zelluläre Blutbefunde:

BKS 45/73 mm n. W., Hb 10,2 g%, Erythrozyten 4,3 Mio./mcl, Hb_E 24 pg, Thrombozyten 74.000/mcl, Leukozyten 5.000/mcl. Im Differentialblutbild mäßige Linksverschiebungen der granulozytären Zellen und relative Lymphozytose von 66 %, davon ca. 10 % mit relativ weitem Zytoplasmasaum. In der Serumelektrophorese Verminderung der Immunglobuline auf 10,2 rel.% bei einem Ge-

samteiweiß von 6,2 g%. Bei der quantitativen Untersuchung der Immunglobuline Verminderung von IgG auf 536 mg/100 ml und IgA auf 31 mg/100 ml bei noch normalem IgM-Anteil von 115 mg/100 ml. Immunelektrophoretisch ließ sich kein Paraprotein im Serum oder Urin nachweisen. Unspezifische Lues-Serologie und Coombs-Teste negativ, flüchtig positiver Kälteagglutinintiter. Nach Inkubation mit Neuraminidase-behandelten Schaferythrozyten zeigten 40 % der peripheren Lymphozyten eine Spätrosettenbildung.

Histologische und zytologische Organbefunde:

a) Hämatomyelogramm (02780/III.73):

Deutliche Infiltrationen (50 %) durch tiefbasophile lymphatische Zellen, nur geringgradige Vermehrung typischer Plasmazellen, vermehrt Mastzellen.

b) Milzhistologie (Prof. Lennert, R 1671/VI.75):

Ausgedehnte Infiltration mit Lymphozyten und einigen plasmazytoiden Zellen, vor allem im Bereich der Follikel. Gelegentlich Epitheloidzellknötchen, einige Immunoblasten, vereinzelt Langhans'sche Riesenzellen. Diagnose: Lymphoplasmozytoides Immunozytom.

c) Lymphknotenhistologie (Prof. Lennert/VI.75):

Der aus der Milzpforte entnommene Lymphknoten zeigt eine starke Infiltration der Pulpa mit den auch in der Milz vorgefundenen Zellelementen. Zum Teil PAS-positive Kugeln in plasmazytoiden Zellen und hyaline PAS-positive Ablagerungen.

d) Leberhistologie (Prof. Langer/IV.73):

Umschriebene, kleinzellige lymphatische Infiltration in den Periportalfeldern.

Therapie und Verlauf:

Im Zeitraum von 1970 bis 1975 war eine langsame Progredienz der Symptome eines zunehmend sich ausbildenden Hypersplismus mit Anämie. Thrombopenie und Leukopenie feststellbar, wobei die Anämiebeschwerden im Vordergrund standen. Im April 1975 war die Milz bis auf 18 cm unter dem Rippenbogen angewachsen, so daß man sich zur Durchführung einer Splenektomie entschloß (Befunde b - d). Das Milzgewicht betrug 2.800 g, wesentlich vergrößerte abdominelle Lymphome waren bei der Laparotomie nicht feststellbar. Nach dem Eingriff kam es zu einem mäßigen Anstieg der Leukozyten auf 8.000 Zellen/mcl und zu einer deutlichen Erholung der Immunglobuline (12,6 rel.% bei 7,6 g% Gesamteiweiß). Unverändert blieb eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase auf Werte zwischen 400 und 500 U/l sowie der LDH mit 300 U/l. Die Patientin erschien in völligem subjektiven Wohlbefinden nur noch einmal zur stationären Kontrolle im August 1975 und ist nach unseren Informationen mittlerweile verstorben, ohne daß über die Umstände Näheres zu erfahren war.

Zusammenfassung:

Lymphatische Systemerkrankung mit lymphoplasmozytoider Histologie. Von Anfang an im Vordergrund des Krankheitsgeschehens stehende Splenomegalie bei gleichzeitigem umschriebenen Befall des Knochenmarks und der Periportalfelder der Leber. Ein zirkulierendes Paraprotein war nicht nachweisbar. Keine Tendenz zur Entwicklung peripherer Lymphome. Rekompensation eines vorwiegend die Fraktionen IgG und IgA betreffenden Antikörpermangelsyndroms nach Splenektomie.

Fall Nr. 40

Patientin E. H., geb. 1901

Anamnese (I.71):

Bei der bislang immer gesunden, ehemaligen Krankenschwester traten erst eine Woche vor Aufnahme Schmerzen im linken Oberbauch auf. Gleichzeitig beklagte sie eine geringe Gewichtsabnahme, Abgeschlagenheit und verstärkte Schweißneigung.

Klinische Erstbefunde:

70-jährige Patientin mit mäßigen Anämiezeichen. Milz derb, 10 cm unter dem Rippenbogen tastbar, Leber nicht sicher vergrößert. Keine palpablen Lymphome.

Humorale und zelluläre Blutbefunde:

BKS 25/55 mm n. W., Hb 11,3 g%, Erythrozyten 4,0 Mio./mcl, Hb_E 28,3 pg, Thrombozyten 141.000/mcl, Retikulozyten 33 ‰, Leukozyten 13.300 mcl. Im Differentialblutbild 60 % Lymphozyten und 3 % lymphatische Zellen mit weitem Zytoplasma. Unauffällige Eiweißelektrophorese (14,2 rel.% Immunglobuline bei Gesamteiweiß 7,2 g%), quantitative Ig-Verteilung und Immunelektrophorese. LDH 421 U/l. Negative unspezifische Lues-Serologie und Coombs-Testung.

72 % der peripheren Lymphozyten waren PAS-positiv, die Alpha-Na-Esterase-Färbung fiel negativ aus, 24 % der Lymphozyten bildeten E-Rosetten mit Schafserythrozyten, wobei die plasmareichen Zellen rosetten-negativ waren. Bei 83 % der lymphatischen Zellen ließ sich ein polyvalenter Ig-Besatz nachweisen (IgG 50 %, IgA 30 %, IgM 9 %).

Histologische und zytologische Organbefunde:

a) Hämatomyelogramm (9482/I.71):

Starke Vermehrung (50 %) kleiner bis mittelgroßer plasmareicher Lymphozyten (Abb. 20), häufig nestförmig gelagert ohne Vermehrung typischer Plasmazellen.

b) Knochenmarkhistologie (Prof. Burkhardt/I.71):

Die Hälfte des Marks ist von herdförmigen, teils flächenhaften Infiltraten polymorpher, kleiner, lymphoide Rundzellen durchsetzt. Herdförmige Vermehrung von Gewebsmastzellen und Plasmazellen. Verdacht auf Morbus Waldenström.

c) Milzzytologie (9521/I.71):

Vermehrung kleiner bis mittelgroßer plasmazytoider Zellen mit variabler Plasmabasophilie, einzelne epitheloidzellartige Knötchen.

d) Leberhistologie (Prof. Langer, 1396/I.71):

Periportale Infiltration mit kleinen lymphoiden Zellen.

e) Milzhistologie (Prof. Lennert, R 684/IX.77; Prof. Langer 15925/73):

Pulpa stark mit lymphoiden Rundzellen infiltriert, zum Teil breites Zytoplasma. Schwache saure Phosphatasereaktion durch Tartrat völlig hemmbar. Vermehrung von Mastzellen. Diagnose: Lymphoplasmozytoides Immunozytom.

Therapie und Verlauf:

Im Verlauf (Abb. 20) des ersten Krankheitsjahres kam es zu einem weiteren Anwachsen des Milztumors, der schließlich handbreit unterhalb des Nabels tastbar war, zur Ausbildung einer mäßiggradigen Anämie und Leukozytose. Es erfolgte deshalb eine Milzbestrahlung mit 740 rd, was zu einem Rückgang der Milzvergrößerung und einer

deutlichen Verbesserung des subjektiven Befindens führte. Mitte 1972 war die Milz wiederum 17 cm unter dem Rippenbogen tastbar, die Leukozytenzahlen erreichten wieder 15.000/mcl bei einer Lymphozytose von 76 %. Insgesamt fühlte sich die Patientin schwach und müde, weshalb eine neuerliche Milzbestrahlung (260 rd) sowie zusätzlich eine Behandlung mit 3 x 5 mg Velbe und niedrig dosiertem Cyclophosphamid erfolgte. Wiederum führte dies zu einem Rückgang der Milz und zu einem Abfall der Leukozytose auf 3.000 Zellen/mcl. Nachdem Anfang 1973 die Milz wieder auf 20 cm unter dem Rippenbogen vergrößert war, versuchte man eine dritte Milzbestrahlung (500 rd), an deren Ende die Milz lediglich kurzfristig auf 15 cm unter dem Rippenbogen zurückgegangen war. Im August 73 war sie eher noch größer, auch die Leber stand jetzt 5 cm unter der Thoraxapertur, Lymphome waren nach wie vor nicht zu tasten. Zu diesem Zeitpunkt bestand eine Anämie mit einem Hb von 6 g%, eine Thrombopenie von 61.000/mcl mit einer deutlichen Blutungsneigung. Am 05.09.73 wurde eine 4.500 g schwere Milz entfernt (Histologischer Befund e), intraoperativ konnten keine abdominalen Lymphome festgestellt werden. In der Folgezeit kam es zu einem anhaltenden Anstieg der peripheren Zellzahlen in allen Fraktionen. Darüber hinaus war ein Anstieg der Gammaglobulinwerte - vor allem der Klasse IgG - auffallend, ohne daß eine Monoklonalität feststellbar gewesen wäre. Im Rosettentest mit Neuraminidase-behandelten Schafer erythrozyten war die T-Zellfraktion mit 50 % normal repräsentiert. Bis Anfang 1976 war das Befinden der Patientin gut. Dann zeigte sie eine ausgeprägte Anämie neigung, die Knochenmarkinfiltration mit lymphoiden Zellen hatte deutlich zugenommen (90 %). Zusätzlich fand sich eine anfangs Coombs-negative, später deutlich Coombs-positive Hämolyse mit stark erniedrigten Haptoglobin-Werten. Der Versuch einer Leukeran-

Prednison-Medikation mußte wegen subjektiver Unverträglichkeit abgebrochen werden. Man beschränkte sich auf eine substitutive Therapie mit Transfusionen und die Gabe von Oxymetholon (150 mg/die) über drei Monate, was zu einer guten Kompensation der Anämiezeichen führte. Die Patientin übersiedelte zu diesem Zeitpunkt in die USA und verstarb dort im Jahr 1977. Die Todesursache ist uns nicht bekannt.

Zusammenfassung:

Generalisierte lymphatische Systemerkrankung mit vorwiegend lienaler Proliferation und zunächst gutem Ansprechen auf wiederholte Milzbestrahlungen in mäßigen Dosen. Nach Splenektomie gute Rekompensation des Blutbildes über einen Zeitraum von 2 1/2 Jahren bis zur Ausbildung einer Coombs-positiven Hämolyse.

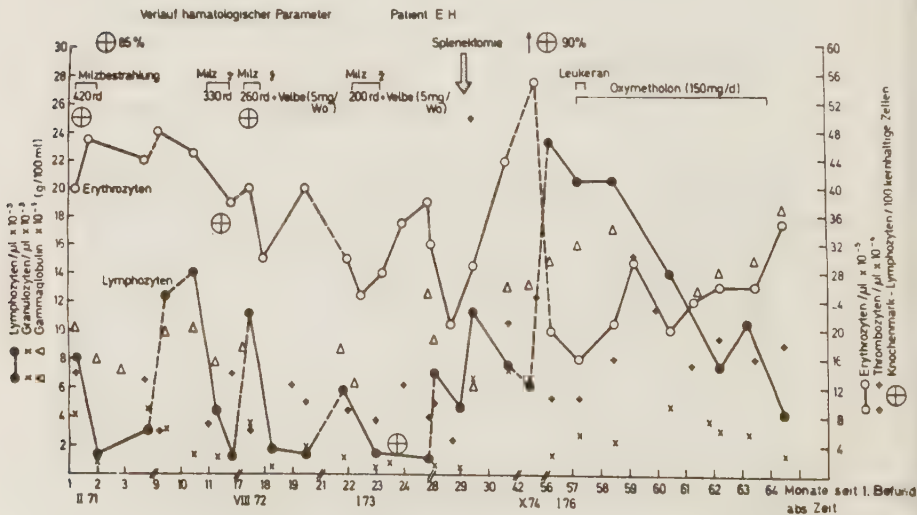


Abb. 20: Verlauf hämatologischer Parameter, Pat. 40

Fall Nr. 41

Patient K. F., geb. 1943

Anamnese (XI.75):

Bei Einsetzen der Symptome 35-jähriger, bislang gesunder Kraftfahrer. Während der letzten 2 Monate vor seiner ersten stationären Aufnahme entwickelte der Patient unter zunehmendem Druckgefühl im gesamten Abdomen, Appetitmangel und häufige Übelkeit mit Erbrechen bei Nahrungsaufnahme.

Klinische Erstbefunde:

Dyspnoischer Patient in reduziertem Allgemeinbefinden mit deutlichen Asziteszeichen. Eine mäßig derbe Milz ist 21 cm unter dem Rippenbogen tastbar, die Leber steht druckschmerzhaft ca. 8 cm unter dem Rippenbogen. Keine peripheren Lymphome.

Humorale und zelluläre Blutbefunde:

Hb 8,7 g%, Erythrozyten 2,3 Mio./mcl, Thrombozyten 20.000/mcl, Leukozyten 76.500/mcl, davon 80 % morphologisch unauffällige Lymphozyten, 10 % atypische lymphatische Zellformen, 4 % segmentkernige Granulozyten und 5 % Promyelozyten. In der Serumelektrophorese normale Verteilung der Eiweißfraktionen bei einem Gesamteiweiß von 7 g% und einem Gammaglobulinanteil von 15 rel.%. Bei der quantitativen Bestimmung der Immunglobuline finden sich die Werte für IgG (640 mg/100 ml) und IgA (90 mg/100 ml) leicht vermindert, während eine deutliche Vermehrung der IgM-Globuline auf 1.900 mg/100 ml auffällt. Immunelektrophoretisch ließ sich ein IgM-Paraprotein vom Lambda-Leichtkettentyp sowie eine Bence-Jones-Paraproteinurie vom gleichen Leichtkettentyp nachweisen. Übliche serologische AK-Untersuchungen unauffällig.

In der PAS-Färbung des peripheren Blutausstriches findet sich ein Score von 117 bei 100 % positiven Zellen. Die Alpha-N-Esterase-Färbung ist schwach positiv. Nach dem E-Rosettentest deutliche Verminderung der T-Lymphozyten (Spontanrosetten 3 %, Spätrosetten 3,1 %), in der FITC-Fluoreszenzuntersuchung mit polyvalentem Anti-Immunglobulin 87,8 % positive (B-)Zellen, zum Teil mit Cap-Formation.

Histologische und zytologische Organbefunde:

a) Hämatomyelogramm:

1) X.75 (07436):

Es finden sich vorwiegend lymphatische Zellelemente, die morphologisch teils kleinen Lymphozyten (7 %) entsprechen, meist sind es jedoch mittelgroße Formen mit Kerneinbuchtung, deutlich prominenten Nukleoli und hellblauen, in der Regel scharf abgegrenztem Zytoplasma (70 %). Diagnose: Verdacht auf lymphozytisches Lymphom.

2) III.76 (08324):

Deutliche Rückbildung der lymphatischen Infiltration bis auf Normniveau (5 % Lymphozyten, 1 % Plasmazellen).

3) I.77 (00218):

Erneut deutliche Infiltration durch Lymphozyten mit relativ weitem Zytoplasmasaum (50 %), wenige typische Plasmazellen. Verdacht auf Immunozytom.

b) Milzhistologie (Prof. Langer, 21125/X.77: Prof. Lennert R 40286/77):

Erhebliche Infiltration der Pulpastränge vorwiegend durch kleine Lymphozyten; in geringerer Zahl werden auch plasmazytoide Zellen und sehr selten auch typische Plasmazellen sowie diffus verstreute Epitheloidzellknötchen gefunden. Diagnose: Lymphoplasmozytoides Immunozytom.

c) Leberhistologie (Prof. Langer, 21172/X.77):

Fettleber im Stadium I, keine Infiltrationen im Sinne der Grundkrankheit.

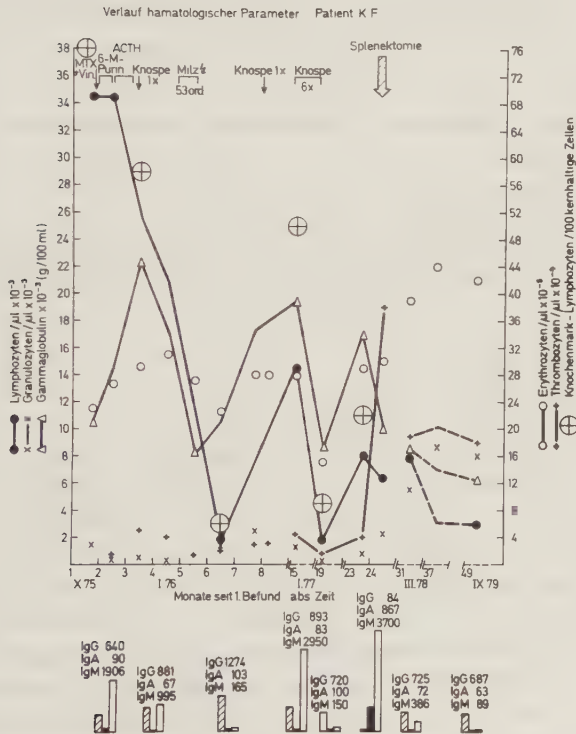


Abb. 21: Verlauf hämatologischer Parameter, Pat. 41.

Technische Untersuchungen:

a) Thoraxröntgenaufnahme:

1) XII.75:

Unauffälliger Herz-Lungen-Befund.

2) III.76:

Intrapulmonale Infiltrate im linken Mittelfeld, verdächtig im Sinne der Grundkrankheit.

3) X.77:

Geringe Infiltrate in der linken Lungenbasis, z. B. Pneumonie.

b) Fe-Cr-Markierung (III.76):

Stark verminderte Erythrozytenüberlebenszeit mit ausgeprägt vermehrtem Abbau über der Milz. Kein Hinweis auf extramedulläre Blutbildung.

Therapie und Verlauf:

Nachdem man die Erkrankung zunächst als akute Hämoblastose deutete, wurde an einem auswärtigen Krankenhaus eine weitgehend frustane zytostatische Therapie mit Vincristin und Methotrexat und später mit Purinethol und Prednison durchgeführt. Ende 1975 bildete sich ein Erythema exsudativum multiforme aus, mit perioral gelegenen hämorrhagischen Bullae sowie ein Herpes zoster im Trigeminusbereich. Etwas später war röntgenologisch erstmals eine feinfleckige Veränderung der Lungenstruktur, vorwiegend linksseitig, erfaßbar (Technische Befunde a) 2-3), die über lange Zeit in wechselnder Ausprägung bestehen blieb. Möglicherweise war sie Ausdruck einer allergischen Reaktion der Alveolen. Unter einer zytostatischen Therapie mit Leukeran-Prednison war zwar die Knochenmarksinfiltration zurückzudrängen, jedoch keine wesentliche Verkleinerung des Milztumors zu erreichen.

Dementsprechend standen im Vordergrund des klinischen Bildes im weiteren die Folgen des Hypersplenismus mit hämorrhagischer Diathese und Anämiebeschwerden. Wiederholt durchgeführte Fe-Cr-Markierungen (Technischer Befund b) zeigten eine deutliche Verminderung der Erythrozytenüberlebenszeit. Die hämolytische Komponente wurde ab Januar 77 noch erheblich verstärkt durch das Auftreten von Antikörpern gegen erythrozytär fixiertes Komplement und Kälteagglutinine in exzessiven Titern (1 : 10.000). Als Ausdruck des immunologischen Defektes kam es immer wieder zu Infekten der Rachenschleimhäute sowie der oberen Atemwege.

Am 6. Oktober 1977 wurde eine 2500 g schwere Milz exstirpiert (Befunde d, c). Dies führte zu einer raschen Normalisierung der Thrombozyten und Leukozyten (bei einem Lymphozytenanteil von 24 %) sowie zu einem Rückgang des IgM-Paraproteins von 3700 mg/100 ml auf 400 mg/100 ml. Auch die Hämolysezeichen sistierten, vor allem nachdem anschließend an die Splenektomie eine Dauertherapie mit Leukeran-Prednison angesetzt und bis zum Beobachtungszeitraum weitergeführt wurde. Der Patient war bei Beobachtungsabschluß nach wie vor hämatologisch voll kompensiert (Hb 15 g%, 11.700 Leukozyten, im Differentialblutbild 25 % Lymphozyten), wobei inzwischen auch völlig normale Werte für IgM (89 mg/100 ml) bei subnormalen Werten für IgA (687 mg/100 ml) und IgG (63 mg/100 ml), nachzuweisen waren.

Zusammenfassung:

Lymphoplasmozytoides Immunozytom mit anfangs leukozyt-ämischem Blutbild, bei dem jedoch der Krankheitsprozeß in der Milz klinisch dominierte. Eine zunächst bestenfalls minimale, später deutlich ausgeprägte Knochenmarksinfiltration bildete sich unter Therapie praktisch völlig zurück. Kein sicherer Befall der Leber. Nachweis eines

IgM-Paraproteins sowie einer mikromolekularen Bence-Jones-Proteinurie, die sich ebenso wie die Kälteagglutinine und die Antikörper gegen erythrozytär fixiertes Komplement nach Splenektomie und unter anhaltender Leukeran-Prednison-Therapie weitgehend normalisierten. Periphere Lymphome waren während des gesamten Krankheitsverlaufes nicht aufgetreten.

Fall Nr. 42

Patient N. A., geb.

Anamnese (III.75):

Bei dem - nach zwei Myokardinfarkten in den Jahren 71 und 73 - körperlich nur noch eingeschränkt belastbaren Patienten stellte sich ab August 1974 eine zunehmend stark ausgeprägte Müdigkeit und körperliche Abgeschlagenheit ein. Bei Kälteexposition kam es zur Verfärbung der Akren, der Ohrmuscheln, der Nase und der Wangenhaut, oft einhergehend mit einem juckenden Exanthem an den Händen. In einem auswärtigen Krankenhaus wurde eine ausgeprägte hämolytische Anämie diagnostiziert und die Verlegung in unsere Abteilung veranlaßt.

Klinische Erstbefunde:

62-jähriger, blasser Patient in erheblich reduziertem AZ, Haut kühl, Subikterus, Leber ca. 2 QF unter dem Rippenbogen tastbar, die Milz überragt den Rippenbogen nach kaudal und medial jeweils ca. 3 cm. Leises Systolikum mit Punctum maximum über dem Erb'schen Punkt.

Humorale und zelluläre Blutbefunde:

BKS 91/115 mm n.W., Hb 11,9 g%, Erythrozyten 3,42 Mio./mcl, Hb_E 34,7 pg, MCV 97 mcm³, HKT 33 %, Retikulozyten 82 %, Leukozyten 8.100/mcl, Thrombozyten 160.000/mcl. Im Differentialblutbild 6 % stabkernige, 64 segmentkernige und 1 % eosinophile Granulozyten, 2 % Monozyten, 27 % morphologisch unauffällige Lymphozyten, zahlreiche rote Vorstufen. Serumeisen 128 mcg%, Serumkupfer 130 g%. LDH 584 U/l, Bilirubin 2,4 mg%, Haptoglobin unter 5 mg%. Bei einem Gesamteiweiß von 7,4 g% in der Elektrophorese, abgesehen von einer leichten Erhöhung der Gammaglobuline auf 22,3 rel.%, regelrechte Verteilung der einzelnen Eiweißfraktionen. IgG 1300 mg/100 ml, IgA 111 mg/100 ml,

IgM mit 345 mg/100 ml deutlich erhöht. Die Immunelektrophorese des Serums ergab eine monoklonale IgM-Gammopathie vom kappa-Leichtkettentyp, direkter und indirekter Coombs-Test jeweils 4-fach positiv, Kälteagglutinintiter 1:128, keine Wärme- oder Kälte-Hämolysine.

Zytologische und histologische Organbefunde:

a) Hämatomyelogramm (05932/75):

Zelldichte leicht erhöht, Erythropoese gesteigert, Granulopoese nur quantitativ normal repräsentiert mit leichten Kern-Plasma-Dissoziationen. Knochenmark mit kompensatorisch gesteigerter und rechtsverschobener Erythropoese bei Hämolysen. Keine Plasmazellen, Lymphozytenanteil 0,5 %.

b) Hämatomyelogramm (001281/77):

Verminderung der Sideroblasten, nach wie vor keine Plasmazellen und nur wenige Lymphozyten. Rechtsverschobene Erythropoese. Keine Änderung zum Vorbefund.

c) Magenschleimhautbiopsie aus dem Antrum (Prof. Lennert, R 742/72):

Dichte Infiltration durch Lymphozyten, Prolymphozyten und stellenweise lymphatischen Blastzellen im Sinne eines lymphoplasmozytoiden Immunozytoms.

Technische Untersuchungen:

a) Röntgenthorax (III.75):

Alter spezifischer Prozeß im rechten Oberfeld, Aortensklerose, Herz linksbetont. Hili und Mediastinum unauffällig.

b) Milzzielaufnahme (III.75):

Die deutlich vergrößerte Milz überragt den Rippenbogen um gut 4 Querfinger, der untere Pol steht in Höhe der linken Darmbeinschaufel.

c) Computertomographie des Abdomens (IV.78):

Kein Anhalt für Tumor oder vergrößerte Lymphome im Abdomen, deutliche Milzvergrößerung.

Therapie und Verlauf:

Im Vordergrund des klinischen Beschwerdebildes standen während der ersten Phase der Erkrankung rezidivierende Schübe einer schweren, Coombs-positiven hämolytischen Anämie mit erhöhten Kälteagglutinin-Titern. Es erfolgte deshalb eine immunsuppressive Therapie zunächst mit Cyclophosphamid, später wegen einer zunehmenden Unverträglichkeit mit Methotrexat und Prednison.

Im Sommer 1977 mußte der Patient stationär aufgenommen werden, wegen eines exzessiven, bis ins kleine Becken reichenden Milztumors bei wiederum ausgeprägter hämolytischer Anämie (Hb 6,9 g%, Kälteagglutinititer 1 : 2048, indirekter Coombs-Test 5-fach positiv). Unter einer niedrigdosierten Strahlentherapie (540 rd MD) verkleinerte sich die Milz deutlich. Auf eine Splenektomie wurde verzichtet, da die kardiale Situation des Patienten nicht gut war und aufgrund einer Eisen-Chrom-Markierung anzunehmen war, daß die im Knochenmark stattfindende Hämolyse diejenige in der Milz weit überstieg. Stattdessen erfolgte jetzt eine kontinuierliche, immunsuppressive Behandlung zunächst mit Methotrexat, später mit Leukeran und Prednison in relativ hoher Dosierung. Dies führte zu einer guten Stabilisierung der Hämolyse, es waren nur noch gelegentliche Substitutionen von Erythrozytenkonzentraten notwendig.

Im Februar 1978 wurde wegen anhaltender Oberbauchbeschwerden eine Gastroskopie durchgeführt, bei der eine tumoröse Infiltration der Magenschleimwand zu erkennen war (Technischer Befund c), wobei die histologische Untersuchung (Zytologischer Befund c) das Vorliegen eines lymphoplasmozytoiden Immunozytoms bestätigte. Es erfolgte

deshalb eine Bestrahlung des Oberbauches (Betatron 4000 rd MD) unter der sich die Infiltrationen - wie sowohl gastroskopisch als auch röntgenologisch zu zeigen war - völlig zurückbildeten. Die systemische Behandlung mit Leukeran und dann ACTH wurde in sehr niedriger Dosierung weitergeführt.

Im April 1978 mußte der Patient neuerlich aufgenommen werden, diesmal wegen einer rasch progredienten neurologischen Symptomatik im Rahmen einer Trigeminalneuralgie, mit linksseitiger Rekurrenzparese sowie einer motorischen Schwäche in der linken Schulter als Folge einer ausgeprägten Myotrophie in diesem Bereich. Nach ausführlichen neurologischen Untersuchungen wurde der dringende Verdacht auf eine Neuropathia multiplex auf dem Boden von Infiltrationen im Austrittsbereich des XI. Hirnnerves geäußert. Liquor- und Computertomogramm des Schädels boten allerdings keine Auffälligkeiten. Es wurde eine Bestrahlung beider seitlichen Schädelfelder mit einer jeweiligen Dosis von 1.800 rd sowie der Schädelbasis im Bereich des Foramen jugulare (2.500 rd) durchgeführt. Dies bewirkte während der nächsten Monate ein weitgehendes Abklingen der Symptomatik, es bestand schließlich nur noch eine deutliche Heiserkeit. Während des darauffolgenden Jahres war der Krankheitsverlauf lediglich unter ACTH-Behandlung auffallend blande. Zwar waren immer noch erhöhte Kälteagglutinin-Titer zu erfassen, das Blutbild war jedoch voll kompensiert, die Milz bestenfalls gering vergrößert und das IgM-Paraprotein kaum mehr nachzuweisen. Erst ab Juli 1979 kam es wieder zu verstärkten hämolytischen Schüben, die Milz nahm an Größe zu. Deshalb verabschiedete man erneut eine Leukeran-Prednison-Dauertherapie, wodurch die Anämieeigung wiederum gut zu kupieren war. Bei Beobachtungsabschluß befand sich der Patient bei verhältnismäßig gutem Befinden. Eine Knochenmarksinfiltra-

tion war auch zu diesem Zeitpunkt zytologisch nicht nachweisbar.

Zusammenfassung:

Lymphoplasmozytoides Immunozytom mit IgM-kappa-Paraprotein, das zunächst nur hämolytische Krisen als Folge von erythrozytär-fixierten Antikörpern produzierte. Im weiteren Verlauf histiologisch verifizierte, sehr strahlensensible Infiltration des Magens und dringender Verdacht auf intracraniellen Befall mit vielschichtiger neurologischer Symptomatik. Auffallend ist eine relativ lange Phase von fast einem Jahr ohne nennenswert subjektive oder objektive Aktivitätszeichen unter einer Dauerbehandlung mit ACTH. Bislang keine nennenswerte Tendenz zur quantitativen Expansion des Paraproteins, keine peripheren oder abdominalen Lymphome, keine Knochenmarksinfiltration.

Fall Nr. 44

Patientin O. I., geb. 1905

Anamnese (III.71):

Bei der Patientin war erstmals im Oktober 1966 eine enorme Splenomegalie mit einer 16 cm unter dem linken Rippenbogen stehenden Milz festgestellt worden. Zu dieser Zeit war sie auch vermehrt infekthanfällig, es war zu einem deutlichen Gewichtsverlust, körperlicher Abgeschlagenheit und vermehrter Schweißneigung gekommen. In einem auswärtigen Krankenhaus wurde eine CLL ohne periphere Lymphknotenschwellungen, jedoch mit einer Lymphozytose von 90 % bei 13.400 Leukozyten/mcl festgestellt. Ein stärker ausgeprägtes humorales AK-Mangelsyndrom bestand ebensowenig (14 rel.% Immunglobuline bei einem Gesamteiweiß von 5,5 g%), wie ein monoklonales Paraprotein. Um die Wende des Jahres 1967/68 erfolgte eine Bestrahlung des Milzfeldes mit dem Gammatron, welche jedoch wegen subjektiver Unverträglichkeit wieder abgebrochen werden mußte. Bis zum Jahr 1971 erhielt die Patientin - offensichtlich mit gutem Erfolg - immer wieder Leukeran und Prednison. Die Aufnahme in unsere Abteilung erfolgte wegen einer vom Hausarzt festgestellten Anämie und Leukopenie.

Klinische Erstbefunde:

74-jährige, subjektiv relativ wohlbefindliche Patientin in nur gering reduziertem Allgemeinzustand. Enorme, bis ins kleine Becken reichende Milzvergrößerung (20 cm unter dem Rippenbogen), jedoch keine sichere Lebervergrößerung oder periphere Lymphome. In Abheilung begriffener Herpes zoster am Hals links.

Humorale und zelluläre Blutbefunde:

BKS 33/70 mm n. W., Hb 8,87 g%, Erythrozyten 3,7 Mio./mcl, Hb_E 25,3 pg, Retikulozyten 7 %, Thrombozyten 80.000/mcl, Leukozyten 3.200 /mcl, davon im Differentialblutbild 68 %, zum Teil mittelgroße, basophile Lymphozyten. In der Serum-Elektrophorese Erniedrigung des Gammaglobulins auf 5,3 rel.% bei einem Gesamteiweiß von 5,6 g%. Deutliche Erniedrigung aller drei Immunglobulinfraktionen (IgG 301 mg/100 ml, IgA 58 mg/100 ml, IgM 42 mg/100 ml). In der Immunelektrophorese kein Paraprotein nachweisbar. Meinicke-Klärungsreaktion 5-fach positiv, Coombs-Serologie negativ, ebenso die übrigen serologischen Untersuchungen.

In der PHA-Kultur verminderte Transformation der Lymphozyten des peripheren Blutes am 4. Kulturtag, deutliche Spättransformationen (8. Tag).

Histologische und zytologische Organbefunde:

a) Hämatomyelogramm:

1) III./71 (9685):

Geringe, nestförmige Vermehrung lymphatischer Zellen (20 %).

2) (02181):

20 % meist kleine Lymphozyten und 30 % mittelgroße plasmazytoide Zellen in diffuser Durchsetzung.

3) III./77 (00639):

Stellenweise Vermehrung kleiner, reifer Lymphozyten, aber auch immer wieder Exemplare mit lockeren Kernen und weitem Zytoplasmasaum (15 %, 1 % Plasmazellen).

b) Milzhistologie (Prof. Langer, 8440/73; Prof. Lennert R 685/II./77):

Ausgeprägte Häufung lymphozytischer Zellen durchsetzt

mit Plasmazellen und Immunoblasten. Diagnose: Lymphoplasmozytisches Immunozytom.

c) Leberhistologie (Prof. Langer, V.73):

Scharf konturierte, periportale Infiltration mit kleinen, stellenweise weitplasmatischen Lymphozyten.

d) Lymphknotenhistologie (V.73):

Die Lymphknotenhistologie der Lymphknoten aus Milzhilus ist sehr zellreich. zeigt eine aufgehobene Follikelstruktur und entspricht einem lymphozytischen Lymphom.

e) Lymphknotenzytologie (IX.76):

In dem Punktat aus einem submandibulär gelegenen Lymphknoten finden sich neben kleinen, vorwiegend mittlere Lymphozyten mit weitem Plasmasaum, gelegentlich auch größere Lymphozyten mit plasmazellulärem Einschlag sowie einzelne Plasmoblasten.

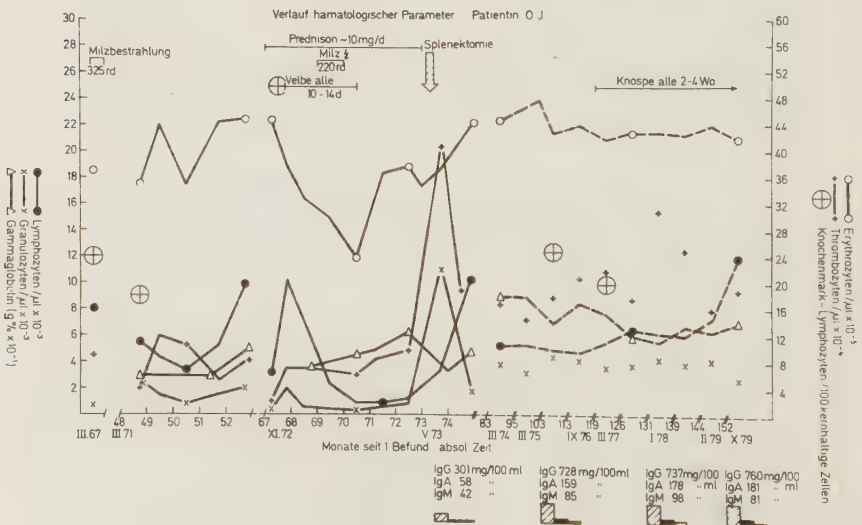


Abb. 22: Verlauf hämatologischer Parameter, Pat. 44

Technische Untersuchungen:

a) Thorax-Röntgenaufnahme (I.67):

Unauffälliger Herz-Lungen-Befund ohne Vergrößerung der Hiluslymphknoten und ohne Verbreiterung des Mediastinums.

b) Fe-Cr-Markierung (III.71):

Normale Erythrozytenabbauverhältnisse ohne Hinweis auf Hypersplenismus, keine Eiseneinbaustörung. Der Befund entspricht einem Eisenmangelzustand bei mäßiger Siderose der Milz.

Therapie und Verlauf:

Bei der Patientin war im Jahr 1967 an einem auswärtigen Krankenhaus eine chronische Lymphadenose diagnostiziert und mittels einer Milzfeld-Bestrahlung sowie der anschließenden, langfristigen Gabe von Leukeran und Prednison bis zum Jahr 1971 behandelt worden.

Erst im Januar 1973 wurde an unserem Haus eine erneute Behandlung in Form einer niedrigdosierten Milzbestrahlung (220 rd) und intermittierenden Velbe-Injektionen vorgenommen, nachdem sich neben einer unspezifischen Allgemeinsymptomatik ein exzessiver Milztumor ausgebildet hatte und zytologisch eine deutliche Knochenmarksinfiltration nachzuweisen war (Zytologischer Befund a) 2).

Da diese Maßnahmen zu keinem anhaltenden Erfolg führten, wurde am 08.05.1973 eine 3800 g schwere Milz exstirpiert. In situ ergaben sich bereits makroskopische Anhaltspunkte für eine Beteiligung milznaher Lymphknoten und der Leber (Histologische Befunde b, c, d). Nach dem Eingriff war eine lang anhaltende Stabilisierung des subjektiven Befindens zu verzeichnen, eine früher stark ausgeprägte Anämie neigung bildete sich völlig zu-

rück. Der relative Lymphozytenanteil reduzierte sich auf ein Niveau von 65 % bei nur mehr geringfügig erhöhten Leukozyten um 10.000 Zellen/mcl. Trotz einer Normalisierung aller drei Immunglobulinklassen (Abb. 22) blieb allerdings eine deutliche Neigung zu Infekten unterschiedlicher Lokalisation (obere Atemwege, Konjunktiven, Zahngranulome, Nasennebenhöhlen). Erst zur Jahreswende 1976/77 war eine eindeutige Progredienz der Erkrankung in Form von neu auftretenden, kirschgroßen submandibulären Lymphomen feststellbar (Zytologischer Befund e). Deshalb wurde eine Therapie mit Leukeran und Prednison nach dem KNOSPE-Schema begonnen und wegen einer anhaltenden Tendenz zur Ausbildung von zervikalen Lymphknotenschwellungen während der nächsten drei Jahre in 3- bis 6-wöchigen Abständen weitergeführt. Bei Beobachtungsabschluß war die Patientin am Leben und in relativ gutem Allgemeinzustand.

Zusammenfassung:

Lymphozytisches Immunozytom mit ursprünglich vorwiegender Milzproliferation und mindestens 13-jähriger Krankheitsdauer. Verifizierter periportal Leberbefall und Beteiligung einzelner milznaher Lymphknoten. Zu Beginn der Erkrankung war ein Knochenmarksbefall nicht belegbar. Im weiteren Verlauf jedoch mäßig stark ausgeprägte Infiltration ohne definitive Progredienz. Serologisch imponierte zunächst ein Antikörpermangelsyndrom in allen drei Klassen, das sich jedoch unter der Therapie besserte, ohne daß dadurch ein Nachlassen der Infektanfälligkeit zu beobachten gewesen wäre. Seit drei Jahren ist auch der Befall peripherer Lymphome verifiziert, der jedoch unter zytostatischer Behandlung keine wesentliche Progredienz zeigt.

Fall Nr. 45

Patientin M. W., geb. 1919

Anamnese (IX.75):

Bei der bis dahin nie ernsthaft erkrankten Hausfrau war erstmals im Jahr 1973 eine nicht weiter abgeklärte Anämie festgestellt worden. In der Folgezeit waren zunehmend drückende Leibschmerzen, vor allem im linken Epigastrium, aufgetreten, seit etwa einem Vierteljahr entwickelte sich eine zunehmende körperliche Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust und intermittierend auftretende Fiebertagezustände.

Klinische Erstbefunde:

Deutlich vorgealterte Patientin in reduziertem Allgemeinzustand. Ubiquitär flohstichartige Hautblutungen und auffallende Blässe. Die Milz war 17 cm unter dem Rippenbogen massiv vergrößert tastbar, die Leber ca. zwei Querfinger unter dem Rippenbogen palpabel. Peripherie Lymphome bestanden nicht. Deutlich vergrößerte, diffuse Struma mit einem weichen Knoten.

Humorale und zelluläre Blutbefunde:

BKS 75/106 mm n. W., Hb 11,2 g%, Erythrozyten 4 Mio./mcl, Hb_E 27 pg, Leukozyten 3.000/mcl, Thrombozyten 200.000/mcl. In der Elektrophorese fiel eine schmalbasige Zacke im Gammabereich mit 38 % auf. In der quantitativen Verteilung IgG 849 mg/100 ml, IgA 72 mg/100 ml, IgM 3700 mg/100 ml. Die qualitative Immunelektrophorese belegte ein IgM-Paraprotein vom kappa-Leichtkettentyp. Unter den übrigen Befunden fiel eine Erhöhung von LDH (377 U/l) auf, sowie eine geringe Erhöhung von AP auf 230 U/l. Serumeisen 39 mcg%, Serumkupfer 189 mcg%. Vermutlich hepatogen bedingte Beeinträchtigung der plasmatischen Gerinnungsverhältnisse mit Erniedrigung von PZ

und PTf.

WAR stark positiv, Cardiolipin-Mikroflockungstest positiv, VDRL stark positiv, spezifische Lues-Serologie negativ. ASL-Iter positiv, C-reaktives Protein positiv. Sabin-Feldmann-Test 1:64.

Zytologische und histologische Organbefunde:

a) Hämatomyelogramm (VIII.75):

Mäßiggradige Eosinophilie, Granulopoese gesteigert und linksverschoben. Bei 3 % Lymphozyten und weniger als 1 % Plasmazellen kein Anhalt für eine primäre Bluterkrankung.

b) Hämatomyelogramm (09255/VIII.76):

Nestförmige Vermehrung von Lymphozyten und plasmazytoiden Zellen mit mittelgroßem Kern und weitem, hellen Zytoplasma (ca. 40 %), keine Vermehrung von typischen Plasmazellen oder Gewebsbasophilen.

c) Hämatomyelogramm (00217/X.77):

Zellarmes Knochenmark ohne sichere lymphatische Infiltration (Lymphozyten 5 %, Plasmazellen 1 %).

d) Hämatomyelogramm (002543/V.78):

Mäßige Zunahme vor allem der Plasmazellen (5 %, Lymphozyten 10 %). Ausgeprägte megaloblastäre Störungen vermutlich als Folge eines Folsäure- bzw. Vitamin B₁₂-Mangels.

e) Milzhistologie (Prof. Lennert, R 3246/X.75):

Diffuse Infiltration der weißen Pulpa und der Pulpastränge mit kleinen Lymphozyten, plasmazytoiden Zellen und reichlich typischen Plasmazellen. Lymphoplasmozytisches Immunozytom.

f) Leberhistologie (Prof. Lennert/X.75):

Periportale, gemischtzellige Infiltration bei bekanntem Lymphom.

g) Abdominaler Lymphknoten (Prof. Lennert/X.75):

Analoge Infiltration wie in der Milz.

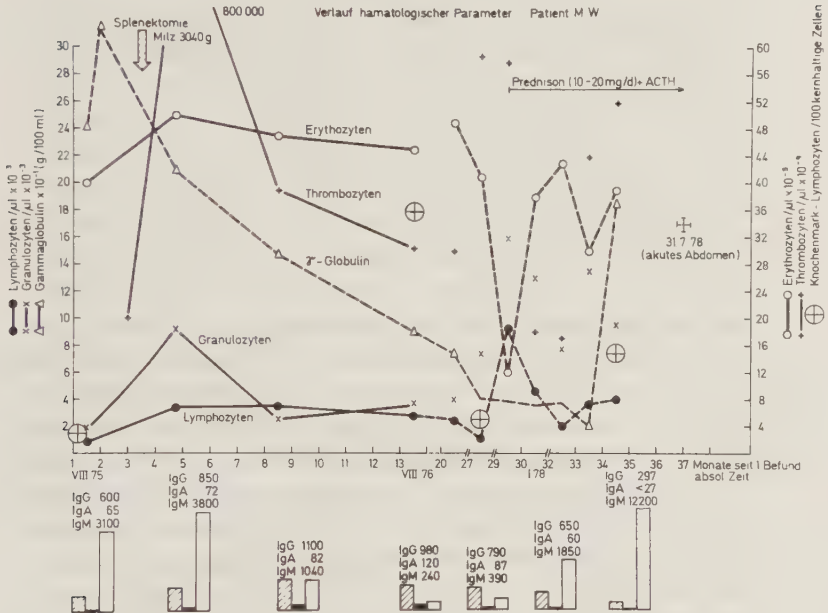


Abb. 23: Verlauf hämatologischer Parameter, Pat. 45

Technische Untersuchungen:

a) Röntgenthorax (VIII.75):

Zwerchfellhochstand links, jedoch kein Anhalt für Veränderungen im Bereich der Hili und des Mediastinums.

b) Abdominale Lymphangiographie (VIII.75):

Aufgelockerte Struktur der inguinalen, iliacaalen und paraaortalen Lymphknoten ohne Vergrößerung.

Therapie und Verlauf:

Wegen der anhaltenden Oppressionsbeschwerden wurde im Oktober 1975 an einem auswärtigen Krankenhaus eine Splenektomie durchgeführt (Milzgewicht 3040 g, Histologischer Befund e). In situ wurden nur zwei kirschgroße Lymphknoten im Mesenterium festgestellt (Histologischer Befund g). Der postoperative Verlauf war komplikationslos, es kam zu einer völligen Kompensation der Blutzellwerte (Leukozyten 14.000/mcl). Bei mehrfachen Kontrollen während des nächsten Jahres fiel zum einen eine langsame Zunahme des relativen, peripheren Lymphozytenanteils (zum Teil mit qualitativen Normabweichungen) auf und zum anderen ein deutlicher Abfall des Paraproteins bis auf Werte um 240 mg/100 ml (VIII.76); dem korrespondierte ein gleichzeitiger Anstieg der Klassen IgG und IgA. Entsprechend ließ sich auch immunoelektrophoretisch schließlich nur noch eine leichte Verdichtung im anodischen Anteil der IgM-Präzipitationslinie zeigen. Die Veränderungen der unspezifischen Lues-Serologie waren auch weiterhin reproduzierbar.

Bis zum August 76 war das Befinden der Patientin gut, dann stellte sich wieder eine verstärkte Allgemeinsymptomatik mit Schwäche und Abgeschlagenheit ein, vor allem klagte sie über Schmerzen in der Wirbelsäule. Eine Liquorpunktion erbrachte ebensowenig pathologische Auffälligkeiten wie eine umfassende Röntgendiagnostik. Im Sternalmarkspunktat war zu diesem Zeitpunkt eine nestförmige, lymphatische Infiltration nachweisbar (Zytologischer Befund b). Eine strenge Indikation zu einer spezifischen Therapie bestand jedoch nicht, zumal einer in Frage kommenden Steroidbehandlung allgemein-internistische Erwägungen (z. B. Glaukom) entgegenstanden.

Bei mehrfachen Kontrollen bis zum Sommer 77 waren keine wesentlichen Befundänderungen zu konstatieren; das Befinden der Patientin war leidlich gut.

Im Oktober 77 kam es zur Ausbildung einer protrahiert verlaufenden Pneumonie (bei ausgeglichenen Immunglobulinkonzentrationen und wieder leicht angestiegenen IgM-Werten bis 375 mg/100 ml). Im Sternalmark (bei technisch bedingt eingeschränkter Aussagekraft) keine Infiltration nachweisbar (Zytologischer Befund c). Auffallend war jedoch die erstmals feststellbare Konstellation einer - noch kompensierten - Autoimmunhämolyse mit hochpositivem direkten Coombs-Test.

Zum Dezember des Jahres zeigte sich diese Hämolyse dann voll ausgeprägt: Hb 7,6 g%, Erythrozyten 1,2 Mio./mcl, Haptoglobin negativ, direkter und indirekter Coombs-Test hochpositiv, Kälteagglutinin-titer 1 : 256. Zusätzlich bestand eine wohl durch Immunschwäche bewirkte Gerinnungsstörung (PZ 15 %); inguinal und cervical fanden sich nun bis bohnen große Lymphome, röntgenologisch imponierte der rechte Lungenhilus vergrößert. Auch das monoklonale IgM-Paraprotein hatte wieder deutlich zugenommen (IgM 1870 mg/100 ml). Bei 34.000 Leukozyten/mcl betrug der Lymphozytenanteil zu diesem Zeitpunkt ca. 30 % mit den bekannten morphologischen Abweichungen. Durch relativ niedrige Prednisongaben (20 mg über 4 Wochen) konnte das Krankheitsbild sehr gut beeinflusst werden.

Im März 70 mußte die Patientin jedoch erneut mit stärkeren Anämiebeschwerden und den Zeichen einer Pneumonie aufgenommen werden. Während des stationären Aufenthaltes war eine exzessive Zunahme des Paraproteins (Gesamtimmunglobuline von 0,39 g% auf 3,7 g%, IgM-Anteil 12.220 mg/100 ml) zu beobachten. Die Knochenmarkszytologie (Zytologischer Befund d) bot jetzt eine leichte Zunahme, vor

allem von Plasmazellen (Lymphozyten 10 %, Plasmazellen 5 %), bei im übrigen ausgeprägten megaloblastären Störungen der Erythropoese. Das weiße Blutbild zeigte sich unverändert. Eine erneute Behandlung mit Prednison und ACTH bewirkte eine mäßige Verbesserung der Beschwerden; die Eiweißveränderungen persistierten.

Am 31.07. verstarb die Patientin an einem akuten Abdomen in ihrem Heimatkrankenhaus angeblich im Rahmen eines entzündlichen Prozesses. Nähere Angaben stehen uns nicht zur Verfügung.

Zusammenfassung:

Lymphatische Systemerkrankung mit im Vordergrund stehender, ausgeprägter Splenomegalie und postoperativ weitgehend reversibler IgM-Gammopathie. Histologisch belegbarer Befall der Milz, der Leber und intestinaler Lymphknoten. Im Knochenmark war initial keine Lymphozytenvermehrung nachweisbar. Ein Jahr nach Splenektomie jedoch nestförmige Vermehrung von Lymphozyten und plasmazytoiden Zellen ohne sichere leukämische Ausschwemmung in die Peripherie. Langsame Entwicklung eines ausgeprägten monoklonalen Antikörpermangelsyndroms und schließlich erneutes Auftreten einer massiven monoklonalen Gammopathie sowie einer Coombs-positiven Hämolyse. Zu diesem Zeitpunkt auch kleine periphere Lymphome, aber kein sicherer Anhalt für eine Zunahme der Knochenmarksinfiltration. Exitus letalis im akuten Abdomen.

Fall Nr. 46

Patient D. W., geb. 1928

Anamnese (VI.75):

An Vorerkrankungen wurden eine Tonsillektomie mit starker Nachblutung 1961 und eine seit 1954 bestehende allergische Diathese (Heuschnupfen) genannt. Seit vielen Jahren sei eine verstärkte Hämatombildung nach Minimaltraumen aufgefallen, aus hausärztlichen Unterlagen aus dem Jahr 1973 war zu eruieren, daß schon zu dieser Zeit bei ausgeglichenem rotem Blutbild eine Leukopenie von 3.400 Zellen/mcl mit einem relativen Lymphozytenanteil von 51 % bestand. Bei einer auswärtigen Voruntersuchung im April 1975 war bei dem Patienten eine Anämie mit einer Hb-Minderung auf 58 % und einem FI von 1,12 festgestellt worden, die bei uns weiter abgeklärt werden sollte. Seit einigen Wochen bemerkte er im übrigen verstärkten Juckreiz am ganzen Körper, eine Einschränkung seines Befindens darüber hinaus bestand jedoch nicht.

Klinische Erstbefunde:

47-jähriger Patient in gutem AZ und KZ. Blasses Hautkolorit vereinzelte Hämatome am ganzen Körper, lediglich zwei Lymphknoten von Kirschgröße rechts nuchal. Die Leber war 5 cm unter dem Rippenbogen indolent tastbar, die Milz scharfkantig 8 cm unter dem Rippenbogen palpabel.

Humorale und zelluläre Blutbefunde:

BKS 48/98 mm n. W., Hb 8,5 g%, Erythrozyten 2,61 Mio./mcl, Hb_E 32 pg, MCV 98 mcm³, HKT 24 %, Retikulozyten 23 %, Leukozyten 3.700/mcl, Thrombozyten 13.000/mcl. Im Differentialblutbild 1 % Myelozyten, 4 % stabkernige, 14 % segmentkernige Granulozyten, 75 % Lymphozyten und 2 % rote Vorstufen. Serum-Fe 140 mcg%, -Cu 183 mcg%. In

der Eiweißelektrophorese fand sich ein grenzwertig hoher Gammaglobulinanteil von 19,4 rel.% bei einem Gesamteiweiß von 7,5 g%. Im Gerinnungsstatus deutlich verlängerte Blutungszeit bei sonst normalen plasmatischen Gerinnungsverhältnissen. Negativer direkter Coombs-Test, auch die übrigen Hämolyseparameter unauffällig. Geringgradige Erhöhung der Gamma-GT auf 40 U/l bei sonst normalen humoralen Befunden. In der PAS-Färbung der peripheren Lymphozyten exzessiv hohes Score von 300 bei 100 % positiven Zellen.

Histologische und zytologische Organbefunde:

a) Hämatomyelogramm (06732/VI.75):

Sehr zellarme Knochenmarksblutausstriche, die im wesentlichen eine Verteilung, wie sie auch im peripheren Blutausstrich anzutreffen war, bot. Dementsprechend vorwiegend kleine Lymphozyten, vereinzelt Plasmazellen und ganz selten erythropoetische und granulopoetische Vorstufen. Keine Megakaryozyten.

b) Knochenmarkshistologie (Prof. Burkhardt, H 4839/
VII.75):

Massive Infiltration des Knochenmarks durch Zellen, deren Kerngröße weitgehend der von reifen Lymphozyten entspricht. Die einzelnen Zellkerne sind vorwiegend rund, zum Teil gering gelappt und gebuchtet mit einem schmalen, schwach basophilen Zytoplasmasaum. Dazwischen in lockerer Anordnung typische Gewebsmastzellen und einzelne reife Plasmazellen. Diagnose: Lymphoplasmazytoides Immunozytom. DD: hairy-cell-Leukose.

c) Milzhistologie (Prof. Langer, 07580/XI.75):

Überwiegend kleine bis mittelgroße lymphatische Zellen, deren Kerne eher retikuläres Aussehen zeigen und zum Teil zwei Nukleolen tragen. Protoplasma schmal und hellblau,

zum Teil auch Lymphoblasten und stellenweise vermehrt reife Plasmazellen. Diagnose: Lymphoplasmozytoides Immunozytom.

d) Leberhistologie (Prof. Langer, 24894/XI.75):

Hochgradige Durchsetzung der Portalfelder und Lebersinosuide durch zytoplasmaarme Rundzellen.

Technische Untersuchungen:

a) Thoraxröntgenaufnahme (VI.75):

Unauffällige Herz-Lungen-Befunde.

b) Fe-Cr-Markierung (VII.75):

Deutlich pathologische Erythrozytenabbauverhältnisse (scheinbare halbe Erythrozyten-Überlebenszeit 15,7 Tage) bei erheblich verstärktem Abbau in der Milz. Keine extramedulläre Blutbildung. Verdacht auf eingeschränkte Knochenmarksfunktion.

Therapie und Verlauf:

Ansichts des guten Allgemeinbefindens erfolgte zunächst keine spezifische Therapie. Es bestand jedoch ein deutliches Hyperspleniesyndrom mit Panzytopenie, das sich vornehmlich in gelegentlichen, lokalen Schleimhautblutungen äußerte. Aufgrund der Ergebnisse der Radio-Isotopen-Markierung (Technischer Befund e) wurde dann am 24.11.75 eine Splenektomie durchgeführt. Hierbei wurde eine 1.600 g schwere Milz entfernt, die zur Bauchwand und zur linken Colonflexur hin stark verwachsen war. Vergrößerte Lymphknoten wurden nicht vorgefunden.

Der postoperative Verlauf war zunächst durch eine klinisch stumme, nur in ihren Serumparametern erfaßbare Pankreatitis, später durch eine starke hämorrhagische Hautallergie kompliziert.

In der Folgezeit erholte sich der Patient gut, an eine Anämie um 8 g% zeigt er sich adaptiert, die Thrombozyten erreichten Werte um 45.000/mcl, die Leukozyten stiegen - bei unverändertem Differentialblutbild - auf 8.000/mcl.

Aus vollkommenem Wohlbefinden heraus traten im Januar 1976 erstmals und in der Folge immer wieder zum Teil septische Fieberschübe bis 40° Celsius auf, ohne daß ein Infektionsherd nachgewiesen werden konnte. Außer einer geringen Druckschmerzhaftigkeit im Bereich der Leber ergab sich bei der körperlichen Untersuchung kein wesentlicher pathologischer Befund. Die Fiebersymptomatik ließ sich weder durch hochdosierte Antibiotikagabe noch durch Steroide beeinflussen. Es wurde deshalb ein zytostatischer Therapieversuch mit Vincristin (1 mg) und Cyklophosphamid (500 mg über 5 Tage) unternommen, ohne daß dies zu einer anhaltenden Besserung geführt hätte. Es bildete sich eine immer deutlichere Druckschmerzhaftigkeit im Bereich der rechten Thoraxapertur aus, weswegen eine letztliche ergebnislose Laparoskopie durchgeführt wurde. Am 25.01. klagte der Patient über retrosternale, dann auch im linken Oberschenkel zunehmende Schmerzen. Es bildete sich die Symptomatik eines Ileus aus, schließlich kam es zu einem protrahierten, medikamentös nicht mehr beherrschbaren Kreislaufschock, dem der Patient binnen weniger Tage erlag.

Sektionsbefunde (S-Nr. 59/76):

Hämatom von etwa 300 ml Volumen im Bereich der Milzloge, desgleichen ein Hämatom im linken Oberschenkel, sowie punktförmige Hämorrhagien im Dünndarmmesenterium. Deutlich vergrößerte Leber mit kleinen, gelblich-fleckigen Infiltraten. Blutiger Aszites und intraalveoläre Lungenblutungen. Paraaortal beidseits Lymphknotenpakete bis Mandarinengröße. Die histologische Untersuchung der

Lymphknoten zeigte bei aufgehobener Follikelstruktur eine Infiltration durch Lymphozyten und Prolymphozyten sowie vereinzelt Immunblasten und zahlreichen plasmazytoiden und Plasmazellen, die gelegentlich eine PAS-positive Reaktion zeigten. Gleichartige Infiltrationen bestanden auch in den Portalfeldern und Sinusoiden der Leber, des Knochenmarks und in einer Nebennilz. In den Tubuli der Nieren gelegentlich etwas PAS-positives eiweißhaltiges Material, möglicherweise als Zeichen für eine Hydronephrose.

Fall Nr. 47

Patient G. N., geb. 1933

Anamnese (IX.75):

Der früher immer gesunde Patient erkrankte ohne wesentliche Vorgeschichte während eines Urlaubsaufenthalts in Jugoslawien akut mit hohem Fieber bis $39,7^{\circ}$ C, Gliederschmerzen und Schüttelfrost. Ein papulöses Exanthem mit teilweiser Superinfektion konnte histologisch als allergische Reaktion gesichert werden. Die Aufnahme erfolgte, nachdem sich das schwere Krankheitsbild unter antibiotischer Therapie nicht besserte.

Klinische Erstbefunde:

Hochfieberhafter, mäßig anämischer Patient ohne periphere Lymphome, Milz druckdolent, etwa 7 cm unter dem Rippenbogen tastbar, Milz vergrößert palpabel.

Humorale und zelluläre Blutbefunde:

BKS 75/127 mm n.W., Hb 10,3 g%, Ery 3,24 Mio./mcl, Leukozyten 2.600/mcl, Thrombozyten 64.000/mcl. Im Differentialblutbild 4 % stabkernige und 54 % segmentkernige Granulozyten, 35 % Lymphozyten und 7 % plasmazytoide Zellen. 13 % der Lymphozyten schwach diffus PAS-positiv, alle Zellen in Esterase und saurer Phosphatase negativ. Alkalische Phosphatase 325 U/l, GOT 31 U/l, GPT 46 U/l, γ GT 94 U/l, Serum-Fe 696 mcg%, -Cu 183 mcg%. In der Serumelektrophorese Erhöhung des Gammaglobulinanteils auf 21. rel.% bei einem Gesamteiweiß von 7,6 g%. Keine Besonderheiten in der quantitativen Analyse der Immunglobuline, geringe Vermehrung aller drei Klassen (IgG 2000 mg/100 ml, IgA 416 mg/100 ml, IgM 153 mg/100 ml).

Histologische und zytologische Organbefunde:

a) Hämatomyelogramm (IX.75):

Bei normaler Zelldichte wurden 70 % der kernhaltigen Zellen von einem Zelltyp von Lymphozyten- bis Lymphoblastengröße mit dichtem, leicht verletzlichem Kern und engem, hell basophilem Zytoplasma gestellt. Mäßige Vermehrung von typischen Plasmazellen (8 %).

b) Milzzytologie (X.75):

Starke Vermehrung kleiner bis mittelgroßer plasmazytoider Zellen, deutliche Vermehrung von Plasmazellen, gelegentliche Epitheloidzellhaufen.

c) Milzhistologie (Prof. Lennert, 3002/75; Prof. Langer, 20192/75):

Starke Vermehrung von Lymphozyten und typischen Plasmazellen in den Marksträngen. Umschriebene, areaktive Nekrosen, die massenhaft säurefeste Stäbchen enthalten. Diagnose: Lymphoplasmozytisches Immunozytom, Sepsis tuberculosa gravissima (Landouzy).

d) Leberhistologie (IX.75):

Sternzellen diffus gering proliferiert, kleine Nekroseherde, periportal Ansammlungen lymphoretikulärer Zellen.

Technische Untersuchungen:

a) Röntgenthorax (IX.75):

Unauffälliger Herz-Lungen-Befund.

b) Laparoskopie (IX.75):

Milz stark vergrößert mit linsengroßen, weißlichen Knötchen, die sich auch an der gering vergrößerten Leber finden.

Therapie und Verlauf:

Eine zunächst begonnene, jedoch nicht sehr wirkungsvolle Medikation mit mittelhohen Dosen Prednison wurde wieder abgesetzt, nachdem bereits aufgrund des makroskopischen Laparoskopie-Befundes eine Tuberkulose nicht auszuschließen war. Wegen der raschen Entwicklung einer bedrohlichen Panzytopenie (Hb 7,1 g%, Leukozyten 700/mcl, Thrombozyten 9000/mcl) wurde am 04.10.75 eine Splenektomie durchgeführt (Milzgewicht 1.500 g). Es kam lediglich zu einer kurzfristigen Erholung des Allgemeinzustandes. Der Patient verstarb zwei Tage später in einem "toxischen Kreislaufschock und Nierenversagen". Eine Obduktion wurde nicht durchgeführt.

Zusammenfassung:

Akuter, hochfieberhafter Prozeß mit Splenomegalie und Infiltration des Knochenmarks durch mittgelgroße, lymphoide Zellen und Plasmazellen. Bei Splenektomie Diagnose einer Sepsistuberkulose und eines Immunozytoms, das wegen der vorhandenen zahlreichen Plasmazellen als lymphoplasmozytisch beschrieben wurde. Exitus letalis im Kreislaufschock.

Fall Nr. 48

Patient H. K., geb. 1940

Anamnese (VI.74):

Bei dem Patienten waren bisher keine nennenswerten Vorerkrankungen bekannt, wegen chronischer Kopfschmerzen nahm er jedoch seit 10 Jahren fast täglich ein Phenazetinpräparat ein. Die Aufnahme erfolgte wegen eines sich rasch entwickelnden akuten Krankheitsbildes mit intermittierend hohem Fieber, körperlicher Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust und Anämiebeschwerden.

Klinischer Erstbefund:

34-jähriger Patient in erheblich reduziertem Allgemeinzustand. Milz ca. 10 cm derb unter dem Rippenbogen tastbar, keine peripheren Lymphome, Leber nicht sicher vergrößert palpabel.

Humorale und zelluläre Blutbefunde:

BKS 74/111 mm n.W., Hb 8,7 g%, Erythrozyten 3 Mio./mcl, Leukozyten 3.000/mcl, Thrombozyten 20.000/mcl. Im Differentialblutbild 34 % typischer Lymphozyten und 25 % weit plasmatische, plasmozytoide Zellen. 52 % der mononukleären Zellen PAS-positiv, sämtliche in Esterase und saurer Phosphatasereaktion negativ. In der Elektrophorese mäßige Vermehrung der Gammaglobuline auf 25 % bei einem niedrigen Gesamteiweiß von 6,6 g%. In der quantitativen Verteilung normale Verhältnisse. Immunelektrophoretisch keine monoklonale Gammopathie im Serum.

Zytologische und histologische Organbefunde:

a) Hämatomyelogramm (VI.74):

Hypoplastisches Knochenmark mit überwiegend lymphatischen Zellen, teilweise mit retikulärer Kernstruktur

und sehr vielen Plasmazellen.

b) Knochenmarkshistologie (Prof. Burkhardt/VI.74):

Dichtes Knochenmark mit vielen locker angeordneten Lymphozyten, dazwischen Gewebsmastzellen. Verdacht auf Morbus Waldenström.

c) Paratracheale Lymphknoten (Sektionsbefund S. Nr. 186/75, Prof. Langer):

Bei aufgehobener Follikelstruktur unregelmäßig dicht gelagerte lymphatische Zellen, zwischen denen auch größere unreife Vorstufen zu finden sind. Auffallend sind immer wieder Gewebsmastzellen und vor allem Plasmazellen, die in kleinen Gruppen beieinanderliegen. Geringe Ablagerungen von PAS-positivem Material, besonders in den Zellformen vom Typ der Plasmazellen. Lymphoplasmozytisches Immunozytom.

d) Milzhistologie (Sektionsbefund):

Bei noch stellenweise erkennbaren, spärlichen Resten des lymphatischen Gewebes finden sich immer wieder schütterere, rundzellige Infiltrate sowohl in der Pulpa als auch in den Trabekeln.

e) Leberhistologie (Sektionsbefund):

Schütterere, lymphozytäre Infiltrate innerhalb der Portalfelder.

f) Lungenhistologie (Sektionsbefund):

Multiple Milzabszesse (Soor mit chronischer, karnifizierender Begleitpneumonie).

Technische Untersuchungen:

a) Röntgenthorax (VI.74):

Unauffälliger Herz-Lungen-Befund, insbesondere kein Anhalt für Verbreiterung des Mediastinums oder eine

polyzyklische Konfiguration der Hili.

b) Milzszintigraphie (VI.74):

Massiv vergrößerte Milz mit diffus-fleckig aufgelockerter Speicherung.

Therapie und Verlauf:

Die anfangs bestehende Symptomatik war nach adäquater Substitution von Erythrozytenkonzentraten durch eine an einem auswärtigen Krankenhaus durchgeführte Behandlung mit mittelhohen Dosen Prednison gut zu beeinflussen. Der Patient fühlte sich bis zum Herbst bei nur mäßig reduziertem Allgemeinzustand relativ wohl. Im November 74 traten septische Temperaturschübe auf, es entwickelte sich eine ausgedehnte Gewebsnekrose am Gefäß, die nach chirurgischer Inzision eine schlechte Heilungstendenz zeigte.

Im weiteren Verlauf kam es zu einer stetigen Verschlechterung des Befindens, es entwickelte sich ein cholestatischer Ikterus, weswegen im Februar 75 eine erneute Aufnahme an unserer Abteilung erfolgte. Zu diesem Zeitpunkt war die Milz ca. 20 cm unter dem Rippenbogen stehend tastbar, es bestand eine mäßige Hepatomegalie, jedoch keine Vergrößerung peripherer Lymphome. Unter den Laborbefunden imponierte wiederum eine Panzytopenie (Leukozyten 2.000/mcl mit 40 % plasmozytoiden Zellen, Thrombozyten 6.000/mcl). Die Serumelektrophorese bot unverändert keine Auffälligkeiten, das Bilirubin betrug 3,8 mg% mit einem direkten Anteil von 3,9 mg%.

Klinisch und röntgenologisch bestand eine linksseitige Pneumonie mit Pleuraerguß sowie eine Perikarditis. Nachdem im Pleurapunktat Salmonella bovis morbificans isoliert werden konnte, wurde der Patient auf unserer Infektionsabteilung weiterbehandelt. Dort verstarb er trotz maximaler antibiotischer Therapie am 26.02.75 im

Nieren- und Kreislaufversagen.

Bei der Autopsie fand sich eine exzessiv vergrößerte Milz mit einem Gewicht von 4.500 g, an Lymphomen konnten nur erbsgroße Knötchen paratracheal festgestellt werden. Es bestand eine hämorrhagische Perikarditis und Pleuritis, subendokardiale Blutung und ausgedehnte Soorabszesse in beiden Lungen.

Zusammenfassung:

Akutes Krankheitsbild mit Splenomegalie und dem Zeichen einer gravierenden Immundefizienz, die zu einer letalen Salmonellensepsis führte. In Milz, Leber und Knochenmark gemischte Infiltration von Lymphozyten, plasmozytoiden Zellen und typischen Plasmazellen, so daß man die Diagnose eines lymphoplasmozytischen Immunozytoms stellen mußte.

Fall Nr. 49

Patient K. Sch., geb. 1941

Anamnese (II.79):

Bei dem bis dahin gesunden Landwirt traten erstmals im Dezember 78 anhaltende ischialgiforme Schmerzen mit Ausstrahlung in das linke Gesäß und den Oberschenkel auf. Der deswegen aufgesuchte Hausarzt bemerkte eine Milzvergrößerung und eine Anämie, die im weiteren rasch progredierte. Es stellte sich eine deutliche Nachtschweißneigung ein und ein mäßiggradiger Gewichtsverlust (3 kg in 14 Tagen). Es erfolgte deshalb die Einweisung in ein auswärtiges Krankenhaus, wo eine Paraproteinämie festgestellt wurde. Nach adäquater Erythrozytensubstitution erfolgte die Verlegung an unsere Abteilung zur weiteren Abklärung.

Klinische Erstbefunde:

39-jähriger, deutlich anämischer und ikterischer Patient. Links zervikal und rechts axillär einzelne, kaum eichelgroße Lymphknoten tastbar. Exzessive Splenomegalie mit einem 13 cm unter dem Rippenbogen stehenden Milzrand, mäßiggradige Vergrößerung der Leber mit einer Gesamthöhe von ca. 12 cm in der MCL.

Humorale und zelluläre Blutbefunde:

Hb 7,0 g%, Erythrozyten 2,1 Mio./mcl, Hb_E 33 pg, MCV 88 mm³, Leukozyten 1.900/mcl, Thrombozyten 89.000/mcl. Im Differentialblutbild 30 % segmentkernige Granulozyten, 5 % Monozyten und 65 % zum Teil plasmozytoide Lymphozyten. BKS 160/175 mm n. W., Bilirubin 3,8 mg% mit normalem Anteil direkten Bilirubins, GOT 30 U/l, GPT 27 U/l, γ GT 97 U/l, Haptoglobin negativ. In der Eiweißelektrophorese deutliche Vermehrung des Gammaglobulinanteils auf 43,2 rel.% bei einem Gesamteiweiß von 8,5

g%. In der quantitativen Untersuchung IgG 2320 mg/100 ml, IgA 580 mg/100 ml und IgM 1500 mg/100 ml. Immunelektrophoretisch ließ sich eine monoklonale Gammopathie vom IgM-kappa-Typ nachweisen.

Direkter und indirekter Coombs-Test positiv, Toxoplasmose-KBR 1 : 10, Toxoplasmose IFT kleiner 1 : 16, Rheumafaktor-Latex-Test dreifach positiv. C-reaktives Protein zweifach positiv, Kälteagglutininintiter 1 : 128.

Histologische und zytologische Organbefunde:

a) Hämatomyelogramm (II.79/55.98):

Bei normaler Zelldichte deutliche Infiltration durch kleine, zum Teil weitzytoplasmatische Lymphozyten (23 %), Vermehrung der Plasmazellen (5 %), Anteil der Megakaryozyten vermindert, keine Gewebsbasophilen, Steigerung der Elektrophorese. Insgesamt ist das Bild verdächtig im Sinne einer beginnenden lymphatischen Infiltration.

b) Knochenmarkshistologie (Prof. Lennert, 1240/III.79):

Neben den Zellen der ortsständigen Blutbildung sieht man disseminiert oder in aufgelockerter Zelllage herdförmig betont Lymphozyten und lymphoide Zellen sowie zahlreiche Plasmazellen (mehr als 50 % des gesamten Zellgehaltes). Nur vereinzelt basophile Blasten, keine PAS-positivglobulären Einschlüsse in den lymphatischen Infiltratzellen nachweisbar, keine Vermehrung von Gewebsmastzellen. Es besteht in diffuser Ausbreitung eine Verdichtung der Faserstruktur. Der Befund ist vereinbar mit einem lymphoplasmazytischen Immunozytom.

Technische Untersuchungen:

a) Thoraxröntgenaufnahme:

Unauffälliger Befund ohne pathologische Veränderungen der Lili und des Mediastinums.

b) Röntgenuntersuchung von Schädel, Becken und Wirbelsäule:

Kein Hinweis auf Osteolysen.

c) Leber- und Knochenszintigraphie:

Kein Hinweis auf eine Beteiligung im Rahmen einer lymphatischen Systemerkrankung.

Therapie und Verlauf:

Nach der erneuten Substitution von Erythrozytenkonzentraten wurde eine Therapie mit Prednison in mittelhoher Dosierung (60 mg pro Tag) begonnen, die zu einer raschen Besserung des Krankheitsbildes führte. Später wurde zusätzlich in kleinen Mengen Leukeran als Dauertherapie gegeben. Unter dieser Behandlung Rückbildung der Milz bis auf 4 cm unter dem Rippenbogen und praktisch völlige Normalisierung des Blutbildes in einem Zeitraum von etwa 2 Monaten. Auch die anfangs bestehenden Zeichen einer Hämolyse waren schließlich nicht mehr nachweisbar, die Paraproteinämie ging auf einen Anteil von 577 mg/100 ml für das pathologische IgM zurück. Bei Beobachtungsabschluß konnte der Patient seinem Beruf wieder nachgehen und fühlte sich subjektiv völlig beschwerdefrei.

Zusammenfassung:

Lymphozytisches Lymphom mit IgM-kappa-Paraprotein, dringender Verdacht auf Autoimmunhämolyse und krankheitsdominante Milz. Kein sicherer Anhalt für eine Beteiligung peripherer Lymphknoten. Gutes Ansprechen auf eine kombinierte zytostatische Dauertherapie mit Leukeran und Prednison über einen Zeitraum von nunmehr einem Jahr.

Fall Nr. 50

Patientin P. J., geb. 1911

Anamnese (VIII.77):

Bei der sonst gesunden Hausfrau war 1963 eine Cholecystektomie bei Cholelithiasis durchgeführt worden, im gleichen Jahr wurde die Diagnose eines Diabetes mellitus gestellt, der bis jetzt nicht insulinpflichtig war. Wegen eines seit langem bestehenden HWS-Syndroms und generellen Gelenkbeschwerden mit gelegentlichen, subfebrilen Temperaturen, nahm die Patientin seit 8 Jahren Indometacin ein. Auffallend sei außerdem eine während der letzten Jahre deutliche Schweißneigung gewesen, einen mäßigen Leistungsabfall und Gewichtsverlust von 12,5 kg bemerkte die Patientin seit einem Jahr. Seit Anfang des Jahres 1977 waren mehrfach krampfartige Schmerzzustände im Ober- und Mittelbauch aufgetreten. Die Einweisung erfolgte zur Abklärung einer von der Patientin selbst festgestellten Milzvergrößerung.

Klinische Erstbefunde:

66-jährige, adipöse Patientin in ausreichendem Allgemeinzustand. Alle peripheren Lymphknotenstationen frei, gigantisch vergrößerte, druckdolente Milz, die bis zur Medianlinie und fast bis zum kleinen Becken reicht (ca. 20 cm unter dem Rippenbogen in der MCL), Leber nicht vergrößert.

Humorale und zelluläre Blutbefunde:

BKS 36/75 mm n. W., Hb 10,9 g%, Erythrozyten 3,8 Mio./mcl, Hb_E 27,9 pg, MCV 93 mcm³, Leukozyten 2.900/mcl, Thrombozyten 92.000/mcl. Im Differentialblutbild 4 % stabkernige, 70 % segmentkernige Granulozyten, 5 % Monozyten und 26 % morphologisch unauffällige Lymphozyten. In der PAS-Färbung der Lymphozyten fand sich ein Anteil

von 10 % positiven Zellen mit einem Index von 31. Serumeisen 37 mcg%, Serumkupfer 185 mcg%, außerdem geringfügig erhöhte Werte für γ GT, AP und LDH. Die Untersuchung der Serumeiweißelektrophorese erbrachte eine Erhöhung des relativen Alpha₂-Anteils auf 9,5 % und eine deutliche Verminderung der Gammaglobuline auf 7,0 rel.% bei einem Gesamteiweiß von 7,0 g%. Quantitativ war IgA mäßig erhöht (468 mg/100 ml), während IgG mit 616 mg/100 ml erniedrigt und IgA mit 92 mg/100 ml in ausreichender Konzentration gefunden wurden. Immunelektrophoretisch bestand der dringende Verdacht auf eine monoklonale IgM-kappa-Gammopathie, während im eingegengten Urin kaum Proteine nachweisbar waren. Die Suchreaktionen nach atypischen Antikörpern brachten positive Befunde für EBV (IFT IgM 1:512).

Histologische und zytologische Organbefunde:

a) Hämatomyelogramm (001703/VIII.77):

Normale Zelldichte und quantitativ wie qualitativ normale Hämatopoese. Megakaryozyten, Plasmazellen (1 %) und Retikulumzellen sind ebenso wie die Lymphozyten (3 %) unauffällig. Insgesamt ergibt sich keinerlei Anhalt für eine lymphatische Systemerkrankung.

b) Knochenmarkshistologie (Prof. Lennert, R 3595/VIII.78):

Knochenmarksinfiltration bei bekanntem Immunozytom. Es finden sich lymphatische Zellen (ca. 5 %) meist endostal in scharf begrenzten Herden angeordnet. Leichte bis mäßige Vermehrung von Mastzellen, Plasmazellen und eosinophilen Granulozyten.

c) Milzhistologie (OP-Präparat) (Prof. Lennert, R 3945/77):

Polymorphes Immunozytom mit Epitheloidzellreaktion.

d) Leberhistologie (Prof. Langer, 20.012/77)B

Einzelne, kleine Knötchen mit polymorphen Histozyten, einzelnen Lymphozyten und gelegentlichen eosinophilen Granulozyten. Außerdem Lymphozytenanhäufung in den Portalfeldern.

Technische Untersuchungen:

a) Röntgenthorax (VIII.77):

Kein Hinweis für Beteiligung im Rahmen der Grunderkrankung.

b) Fe-Cr-Markierung (VIII.77):

Deutlicher verstärkter Erythrozytenabbau in der Milz ohne Hinweis auf extranoduläre Blutbildung.

c) Knochenszintigraphie (X.77):

Keine Osteolysen.

Therapie und Verlauf:

Am 11.10.1977 wurde wegen der durch die gigantische Splenomegalie und erythrokinetisch belegter Hypersequestration eine Splenektomie durchgeführt, die komplikationslos verlief. Der postoperative Verlauf war lediglich durch eine gut beherrschbare, linksseitige Pneumonie mit Winkelerguß kompliziert. In der Folgezeit war das Befinden der Patientin relativ gut. Es kam zu einer Erholung des roten Blutbildes und der anfänglich erniedrigten Leukozytenzahlen (ca. 9.000/mcl im Januar 78), wobei keine Zunahme des relativen Lymphozytenanteils zu registrieren war, woraus man rückblickend auf einen verstärkten Abbau auch von Granulozyten im Rahmen des Hypersplenie-Syndroms schließen konnte. Dennoch klagte die Patientin im weiteren immer wieder über interkurrente Infekte im Bereich der oberen Atemwege und über perorale

Ekzeme. Dieser verstärkten Infektneigung korreliert eine wechselnde, aber insgesamt sinkende Konzentration der Gammaglobuline auf Werte zwischen 0,6 und 0,8 g% (I.80). Schmerzen in Kopf und Schultern sowie lumbagoartige Beschwerden mit flüchtigen Sensibilitätsstörungen im rechten Vorfuß konnten keinem zentralen Befall durch das Lymphom zugeordnet werden, sondern waren auf degenerative Veränderungen, insbesondere in der Halswirbelsäule zurückzuführen. Eine spezifische Therapie der Grundkrankheit war bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes nicht notwendig.

Zusammenfassung:

Lymphatische Systemerkrankung von polymorpher Zusammensetzung mit krankheitsdominanter Milz ohne wesentliche Lymphome und ohne eindeutige leukämische Ausschwemmung aus der offensichtlich herdförmig beginnenden Knochenmarksinfiltration. Verdacht auf IgM-kappa-Paraproteinämie, langsam progredientes, humorales Antikörpermangel-syndrom.

E. Diskussion

Versuch einer nosologischen Definition

Nach den vorgelegten Daten scheint die Möglichkeit einer nosologischen Definition des bisher eindeutig nur histologisch charakterisierbaren Krankheitsbildes möglich:

- a) Das Immunozytom ist eine ätiologisch nicht erklärbare Erkrankung des Immunzellsystems.

Für keines der malignen Non-Hodgkin-Lymphome mit Ausnahme des lymphoblastischen Burkitt-Lymphoms liegen derzeit stringente ätiologische Hinweise vor (18). Auch die monokausale Rolle des Epstein-Barr-Virus für die Genese des Burkitt-Lymphoms ist nicht unbestritten (47). Die Häufung von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Strahlen- oder Zytostatikabelastung beziehen sich ausschließlich auf blastische, hochmaligne Formen (77). Für die chronische Lymphadenose, die das häufigste kleinzellige Lymphom älterer Einteilung darstellt, ergaben sich keine endogenen, immunologischen oder expositionellen ätiologischen Hinweise (102). Hinsichtlich der Makroglobulinämie Waldenström sind Analogien zu sogenannten symptomatischen Paraproteinämien zu überprüfen, wie sie im Rahmen von chronischen Infektionen, Kollagenosen und soliden Neoplasien beobachtet werden (24 , 44 , 70 , 101). Diese weisen in der Regel keine Progredienz auf und sind von keiner vermehrten Proliferation von lymphoiden Zellen begleitet. Demnach darf man in ihnen lediglich eine in ihrer normalen Heterogenität eingeschränkte Immunglobulinproduktion sehen, wie sie auch ohne Auslöser "idiopathisch" bis zu 10 % aller nonklonalen Gammopathien bedingt (28). Da auch Impfungen ausgeprägt monoklonale Reaktionen hervorrufen können (28), gewinnt die Frage immunologischer Stimulation als Auslöser besondere Be-

deutung. Nur zwei unserer Patienten (Pat. 47, 46) kamen unter dem Bild eines fulminanten infektiösen Reizzustandes zur Diagnose (Salmonellen-Sepsis bzw. Sepsis Landouzy). Bei einem Patienten (Pat. 48) allerdings sprachen vor unserer Beobachtung die Temperaturen und das Allgemeinbefinden lange Zeit sehr gut auf Steroide an. Zumindest bei dem zweiten Patienten (47) mit der autopsisch verifizierten Landouzy-Sepsis können wir eine Auslöserrolle dieser tuberkulösen Infektion für die lymphatische Proliferation im Sinne einer hyperergischen Reaktion (7) nicht ausschließen. Das relativ "bunte" Bild der Zellzusammensetzung bei diesen beiden lymphoplasmozytischen Fällen hebt diesen Lymphomtyp von der monotonen Zellzusammensetzung aller übrigen Non-Hodgkin-Lymphome ab und läßt auch von dieser Seite an die Möglichkeit eines primär reaktiven Geschehens denken.

Pathologische, hyperergische Reaktionen mit resultierenden malignen Lymphomen werden u. a. für die Genese der ähnlich polymorphzelligen Lymphogranulomatose diskutiert (7 , 9). Die Befunde von Björkholm (13) weisen jedoch bei der Lymphogranulomatose auf einen vorbestehenden wohl genetisch fixierten Immundefekt hin. Obwohl in unserem Kollektiv keine klinischen Hinweise auf überdurchschnittliche Infektlabilität oder Tumorzinzidenz zu gewinnen waren (6/50 Tumoren in der Familienanamnese; allerdings auffallenderweise in 5 Fällen Erkrankungen der Mutter), läßt sich eine konstitutionelle Komponente nicht ausschließen. Bei einem Patienten (Pat. 20) bietet die Kindheitsanamnese mit völligem Fehlen der üblichen kindlichen Infektionskrankheiten und das serologische Befundmosaik mit hochpositiven Rubeolen-, Toxoplasmose-, Mononukleose- und Zytomegalie-Titern Anhalt, eine pathologische Immunreaktion zu diskutieren. Ähnlich fand Paffenbarger (78) eine geringe Inzidenz von Kindheitsinfektionen bei Lymphogranulomatosepatienten. Auch wird

die Möglichkeit atypischer Beantwortung eines Infektes um so höher, je später im Lebensalter dieser Infekt den Patienten trifft (42).

An spezifischen Auslöser-Hinweisen allerdings sind speziell die dargelegten Epstein-Barr-Virus-Titer (s. Tab. 13 C) nicht verwertbar, da sie in keinem Fall eine floride Infektion belegen und als Zeichen einer stattgehabten Exposition gegen das Virus nicht sicher über der statistischen Durchseuchungsrate liegen.

b) Die Erkrankung weist eine breite Altersverteilung und Prävalenz männlicher Erkrankungsfälle auf.

Die Altersverteilung bei Krankheitsbeginn zeigt eine breite Streuung von 21 bis 70 Lebensjahren (s. Abb. 2), mit einem Altersmedian von 58 Jahren. Hiermit ist sie gegenüber vergleichbaren Kollektiven der chronischen Lymphadenose (108) zugunsten von Erkrankungen in jüngerem und mittlerem Erwachsenenalter verschoben. Besondere Beachtung verdienen die 3/50 Erkrankungsfälle mit bioptischer Diagnose vor dem 35. Lebensjahr, da gesicherte CLL-Kollektive keine Patienten in so frühem Erkrankungsalter aufweisen (108, 48). Der jüngste gesicherte anamnestische Krankheitsbeginn war bei einem milzdominanten Patienten auf das 21. Lebensjahr zu datieren. Die Altersinzidenz der milzdominanten Erkrankungsfälle wies eine auffällige Doppelgipfligkeit mit Maxima um das 40. und 65. Lebensjahr auf, was diesen Typ vom lymphonodösen, mit kontinuierlichem Anstieg der Krankheitsinzidenz mit fortschreitendem Alter, abhebt. Das Muster der Altersverteilung bei lymphonodösem Typ entspricht dem der chronischen Lymphadenose (102).

Die Prävalenz des männlichen Geschlechts in der Erkrankungshäufigkeit von insgesamt 1,7:1 war für die lymphonodöse Variante noch betonter (2,3:1), während die milz-

dominante hier ein fast ausgeglichenes Verhältnis bot (1,25:1). Dies erinnert an eine Reihe früherer Beobachtungen an der chronischen Lymphadenose mit Überwiegen der männlichen Erkrankungshäufigkeit um durchschnittlich 2:1 (102). Zu einem nicht unbeträchtlichen Teil mag dies aus einer Kontamination mit Immunozytomen resultieren, da CLL-Kollektive, die nach Kiel-Klassifikation sicher keine Immunozytome mehr enthielten, einen Rückgang der männlichen Erkrankungen auf 1,3:1 zeigten (108).

c) Das pathognomonische Zellsubstrat des Immunozytoms ist monoklonaler Natur.

Sofern am Zellsubstrat unserer Patienten immunologische Zellmarker untersucht werden konnten, wiesen sämtliche Zellen intrazytoplasmatisch das Überwiegen eines Mehrkettentypes und eines einzigen Leichtkettentypes auf (s. Tab. 6, S. 34). Dieser Befund beschränkt sich naturgemäß auf die plasmazytoide und plasmazelluläre Komponente des gemischtzelligen Substrates. Diese Zellfraktionen tragen aber in der Regel keine nachweisbaren Oberflächenimmunglobuline (97). Die Lymphozyten ohne weitere Reifungszeichen waren mit der PAP-Technik nicht charakterisierbar. In den einzelnen Fällen, bei denen gleichzeitig auch die membranständigen Oberflächen-Immunglobuline der lymphozytären Zellfraktion analysiert wurde, zeigte sich ebenfalls deren monoklonaler Charakter (s. Tab. 6). Diese Befunde entsprechen den Angaben zum Immunozytom bei Lennert (63) und Stein (97,99) und erinnern auch an die Beobachtungen von Mellstedt (69) am nahe verwandten Plasmazytom, wo ebenfalls intrazytoplasmatisch und membranständig das identische Immunglobulin nachzuweisen war. Demnach hat man es bei den reifzelligen lymphatischen Neoplasien von der CLL (Übersicht bei 102) über das Immunozytom bis zum Plasmazytom mit

einer monoklonalen Proliferation lymphatischer Zellen in verschiedener Ausprägungsform (vom Lymphozyten über die plasmazytoiden Zellen bis hin zu den klassischen Plasmazellen) zu tun. Als weiterer Beleg für Monoklonalität der pathognomonischen Proliferation muß ihre exponentielle Zellexpansion (111, 112) gelten, wie sie exemplarisch bei einzelnen unserer Fälle aufgezeigt werden konnte.

d) Das lymphatische Proliferationsverhalten des Immunozytoms ist exponentiell.

Die Untersuchung der Anstiegsraten der spezifischen Zellelemente erbrachte bei den hierzu geeigneten leukämischen und untherapierten Verläufen ein exponentielles Verhalten mit individuell meist über den gesamten Verlauf konstanten Verdoppelungszeiten (s. Abb. 5). In einzelnen Fällen (z. B. Pat. 3) änderte sich die Zellverdoppelungszeit nach längerer Zeit, um sich dann aber auf neuem Niveau wiederum konstant zu verhalten. Eine Zunahme der Zellproliferation ging bei diesen Patienten einher mit einer Aggravation des klinischen Verlaufes. Dieses Expansionsmuster ist identisch mit dem der chronischen Lymphadenose (109) und belegt, wie erwähnt, die monoklonale Abkunft der pathologischen Zellfraktion (112). Bei der CLL war eine inverse Korrelation der Proliferationssteilheit zur Lebenserwartung zu belegen (20, 103). Dies gelang für das lymphonodöse Immunozytom-Kollektiv nicht. Allerdings zeigte sich, daß für Patienten mit extrem kurzen Verdoppelungszeiten (bis zu 4 Monaten) immer extrem rasche Krankheitsprogredienz mit kurzen Überlebenszeiten unter 15 Monaten resultierte, ohne daß diese Tendenz statistische Signifikanz erreichte. Die Tatsache, daß für das Gesamtkollektiv im Gegensatz zur CLL keine gesicherte Korrelation zu gewinnen war, ließe sich in erster Linie durch unterschiedliches Ausschwemmungsverhalten erklären.

Wie zu zeigen war, neigt das Immunozytom eher zu infiltrativer, sessiler Expansion ihrer Zellelemente und geringerer Ausschwemmung, wodurch die Verdoppelungszeiten der Blutlymphozyten nicht im gleichen Maße wie bei der CLL als Progressionsparameter dienen können.

e) Das Ausbreitungsverhalten spricht für eine Generalisation über zirkulierende pathologische Zellen.

Für 45/50 Patienten konnte eine primäre Generalisation belegt werden. Innerhalb der Gruppe mit lymphonodöser Krankheitsausprägung waren im Sinne der Ann-Arbor-Klassifikation alle Patienten in einem generalisierten Stadium IV. Diese Generalisation war zu 25/27 Patienten klinisch evident und schon aus dem Knochenmarkaspirat zytologisch zu sichern. In einem Fall allerdings (Pat. 20) wies auch die Knochenmarkhistologie keine Vermehrung lymphatischer Zellen auf, das Leberpunktat zeigte jedoch sichere periportale Infiltration. In einem weiteren Fall (Pat. 21) war ebenfalls die Leber und kurz darauf (bei Sektion) das Knochenmark histologisch befallen. Ähnlich gibt Hougie (52) für die seltenen Fälle von CLL ohne sicheren Knochenmarksbefall bei Diagnosestellung bereits positive Leberinfiltrationen an. Nur bei 6/27 dieser lymphonodösen Patienten bestand keine quantitativ sichere Ausschwemmung über 4.000 lymphatische Zellen/mcl, trotz deutlicher Knochenmarksinfiltration bei 5 dieser Fälle. Bei derartigen Erkrankungen ließ sich jedoch durch Bestimmung der T- und B-Lymphozytenanteile eine unproportionale Reduktion des T-Lymphozyten-Anteils zeigen, was für eine Ausschwemmung der krankheitsspezifischen B-Zellen ohne Erhöhung der Gesamtzellzahlen spricht. Da die oben diskutierte Marker-Monoklonalität ebenso wie das gezeigte exponentielle Wachstum für die Abkunft der krankheitsbeherrschenden Zellpopulation von einer einzigen alterierten bzw. nicht-supprimierten Zelle spricht, ergibt sich

aus dem zunächst für die lymphonodösen Fälle dargelegten Generalisationsmuster eine rasche und diffuse Ausbreitung. Dabei resultiert die Leber- und Knochenmarksinfiltration nicht aus einem Wachstum per continuitatem. Berücksichtigt man nur das häufigste Muster des Lymphknotenbefalls mit gleichzeitiger Krankheitsmanifestation in cervikalen, axillären und inguinalen Lymphknoten, so lassen sich weder die Infiltrationen dieser Lymphknotenstationen noch die gleichzeitigen Leber- und Knochenmarksbesiedlungen auf dem Lymphwege erklären, vielmehr muß man mit Galton (39) eine Ausbreitung über dem Blutweg wie bei der chronischen Lymphadenose annehmen. Im Gegensatz zu anderen Non-Hodgkin-Lymphomen sind Immunozytome und CLL ja weniger durch sessile Blasten geprägt, die nur im beschränkten Maße zirkulieren können, als vielmehr durch kleine Zellen mit mehr oder weniger uneingeschränkter Blutzirkulation bei reduzierter lymphatischer Rezirkulation (90). Eine kleine Fraktion der zirkulierenden Zellen ist primär teilungsfähig (119) und kam in jedem Organausgangspunkt zu einer "Metastase" werden. Diese Ausbreitung auf dem Blutweg setzt nicht unbedingt erhöhte zirkulierende Lymphozytenzahlen voraus, sondern die Qualität der zirkulierenden Zellen ist das entscheidende, aber entsprechend schwer zu erfassende Kriterium. Der in solchen Situationen erhebbare Befund einer frühen Reduktion der T-Zellzahl im zirkulierenden Blut bei positiver Knochenmarksinfiltration, wie wir ihn häufig erheben konnten (s. Tab. 8 a, S. 43), wird unterstützt durch die Beobachtungen von Rudders (86), wonach schon bei normalen Blutzellzahlen die meisten zirkulierenden Elemente monoklonaler Natur sind. Die stärkere Hämoperfusion der Leber könnte eine Erklärung dafür sein, daß hier gelegentlich vor einer sicheren Knochenmarksbesiedelung bereits eine rein periportale Infiltration auffällt. Daneben aber ist zu berücksichtigen, daß

das Knochenmark primär diffus verteilt, aber auch in Form von vereinzelt "Lymphnestern" lymphatische Zellen enthält und so eine diskrete Infiltration nicht so eindeutig erfaßbar wird, wie in der Leber. Hierzu verdient auch das Infiltrationsmuster bei diskreter Knochenmark-Infiltration besondere Beachtung. Für eine Reihe von Patienten wurde schon zytologisch nur an umschriebenen Stellen des Ausstriches eine nestförmige Vermehrung von Lymphozyten und plasmazytoiden Zellen beschrieben, die sich histologisch eindeutig als diskrete nestförmige Infiltration verifizieren ließ. Bei den 18 Fällen mit klinischer Milzdominanz war häufiger (in 9 Fällen) die Situation gegeben, daß sich kein sicherer zytologischer Infiltrationsnachweis im Knochenmark führen ließ. Diese Fälle konnten histologisch entweder negativ oder nestförmig positiv sein. Zwei Fälle mit negativer Knochenmarkhistologie wiesen auch keine Leberinfiltration auf. Dieses Befundmuster spricht für primären Sitz der Erkrankung in der Milz mit sekundärer Ausbreitung auf Knochenmark und Leber und zuletzt (und nur in einem geringen Teil der Fälle) auf die Lymphknoten. Der Modus der Ausbreitung ist, wie oben dargelegt, nur über zirkulierende Zellen zu erklären. Ihre Absiedlungseigenschaften im Sinne einer Präferenz zum "Homing" in Milz, Leber und Knochenmark und in weit geringerem Maße in Lymphknoten muß als eine konstante endogene Eigenschaft der Zellstruktur angesehen werden, die in 16/18 Fällen im gesamten Verlauf über meist mehrere Jahre beibehalten wurde und nur in 2/18 Fälle mit zusätzlicher Absiedelung auch in Lymphknoten endete.

Für die Patienten mit extranodalen Primärmanifestationen ließ sich bei Diagnosestellung keine Generalisation im Sinne von Knochenmark- und Leber-Infiltration belegen. Bei primär umschriebenen Infiltrationen der Haut kam es jedoch in drei Fällen nach hochdosierter Strahlenthera-

pie (4000 rd) zu entfernten Neumanifestationen (z. B. Pat. 28: Lid-Wange, Oberarm, Gaumensegel, axilläre Lymphknoten, Glutäalregion, Lunge. Z. B. Pat. 29: Wange, Hüfte, Mamma, rechte Kiefernhöhle, Klein-Mittelhirn). Da die reifen lymphatischen Zellen des Immunozytoms bekanntermaßen höchst strahlensensibel sind (72), erklären sich Rezidive und derartig diffus verbreiterte Neumanifestationen am naheliegendsten durch Absiedlung zirkulierender Zellen, die der Bestrahlung entgangen waren und spezielle Homing-Affinität zum Haut-/Unterhautgewebe besaßen. Bei einem Patienten mit umschriebenem Magen-Immunozytom waren lediglich zwei angrenzende Netzlymphknoten mit befallen. Dies spricht für eine gleichzeitige Metastasierungsmöglichkeit über drainierende Lymphgefäße.

f) Die klinischen Ausprägungsformen (lymphonodös, milzdominant, extranodal) stellen konstante Charakteristika dar, die eigene Subentitäten begründen.

Die Konstanz der lymphonodösen Verlaufsformen ist vor allem an ihrem Milzwachstum zu überprüfen. Es erreicht parallel zum Lymphknotenwachstum in nur einem Fall (Pat. 7) im Rahmen einer Immunhämolyse die Hälfte der Größe, die bei der Mehrzahl der primär milzdominanten Fälle bestand. Da die Milz in allen lymphonodösen Fällen jedoch an der generellen lymphatischen Expansion bei generalisiertem Krankheitsverlauf teilnahm, ist die Gegenprobe stichhaltiger: Von den 18 primär milzdominanten Verläufen, die auch bei laparotomischer Revision im Gegensatz zu den multiplen Lymphknotenschwellungen der lymphonodösen Verlaufsform keine Lymphome zeigten, entwickelte nur ein Patient ohne Splenektomie das Vollbild eines lymphonodösen Verlaufstyps. Seine Zuordnung zum milzdominanten Typ basiert auf anamnestischen Angaben und es gibt Hinweise, daß unter Umständen parallel zur primären Milzdominanz bereits abdominelle Lymphknoten be-

standen. Drei weitere Patienten zeigten 2,5 und 6 Jahre nach Splenektomie diskrete Lymphknotenschwellungen in 1-2 Regionen. Ein Patient ohne Splenektomie entwickelte eine Mageninfiltration. Demnach blieb in 17/18 milzdominanten Fällen über oft mehr als 10 Jahre das klinische Bild deutlich von dem des lymphonodösen Typs abgehoben.

Die untersuchten extranodalen Manifestationsformen des Immunozytoms boten z. T. den Sachverhalt einzelner Lymphknoteninfiltrationen, breiteten sich aber im wesentlichen auch im weiteren Verlauf extranodal intrasubkutan aus. Umgekehrt entwickelten drei Patienten des lymphonodösen Verlaufstyps (Pat. 2, 18, 24) Haut- bzw. Schleimhautinfiltrate, drei Infiltrationen im Bereich des zentralen und peripheren Nervensystems (Pat. 1, 9, 27) und einer Lungeninfiltrationen (Pat. 8) sowie ein weiterer Patient eine diffuse Infiltration der Magenschleimhaut (Pat. 7).

Insgesamt läßt sich diesen Befunden entnehmen, daß eine bestimmte Lymphozytenpopulation mit jeweiligen Absiedlungs-Prävalenzen für Lymphknoten, Milz oder extranodale Gewebe primär und in der Regel im weiteren Verlauf das Krankheitsbild beherrschten. Besonders die "lienalen" Lymphozyten beweisen hierbei die geringste Lymphknoten-Affinität, während "extranodale" Lymphozyten in Lymphknoten infiltrieren können und umgekehrt "lymphonodöse" Lymphozyten gelegentlich extranodale Infiltrationen bilden können. An unterschiedlichen Absiedelungseigenschaften fiel darüber hinaus ja die weitaus geringere Affinität der lienalen und extranodalen Lymphozyten zur Knochenmarks- und Leberinfiltration auf, sofern man sie mit den lymphonodösen Lymphozyten vergleicht. Die Eigenständigkeit der drei beschriebenen Subentitäten findet einen weiteren Beleg im unterschiedlichen Überlebensverhalten. In der bisherigen Beobachtungszeit (maxi-

mal 100 Mo.) verstarb kein Patient mit extranodalem Befallsmuster; die Fallzahl ist zwar gering, die dargelegten Verläufe dokumentieren jedoch einen Trend, der diese Subentität deutlich von den übrigen Verlaufstypen abhebt. Weit weniger günstig verläuft der lymphonodöse und milzdominante Typ. Diese beiden Verlaufsformen unterscheiden sich nach den Life-table-Untersuchungen geringfügig zugunsten der milzdominanten Form, wenn man die anamnestischen Krankheitsbeginne berücksichtigt (was bei den lienalen Formen mit jahrelanger Latenz vor Splenektomie nosologisch angemessen, andererseits statistisch-methodisch nicht unproblematisch ist).

g) Unterschiede und Verlaufsvergleiche zwischen paraproteinämischen und nicht-paraproteinämischen Krankheitsausprägungen:

In dem vorgestellten Immunozytomkollektiv wiesen primär 14 Patienten eine monoklonale Gammopathie auf, in drei weiteren Fällen bildete sich ein Paraprotein im Verlauf, bei einem Patienten war lediglich eine Bence-Jones-Mikroproteinurie nachweisbar. Soweit untersucht, war das im Blut nachweisbare monoklonale Immunglobulin identisch mit dem im Tumorgewebe angehäuften. Dies entspricht den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen (97).

Ein sicher unterschiedlicher klinischer Verlauf hinsichtlich der Lebenserwartung im Vergleich zu den übrigen ergibt sich für die paraproteinämischen Fälle nicht. Die Prognose scheint zwar geringfügig schlechter, die Differenz ist jedoch statistisch nicht signifikant.

Allerdings ergeben sich für eine Reihe von Patienten Anhaltspunkte dafür, daß die Paraproteinämie symptomatisch wirksam wurde oder sogar zum letalen Ausgang der Erkrankung beitrug.

Nach Untersuchungen, wie sie beispielsweise (4) bei Myelompatienten angestellt wurden, ist deren Prognose

bei exzessiver Paraproteinämie deutlich schlechter. Eine Expansion des Plasmavolumens bzw. eine Erhöhung der Serumviskosität ließ sich mit spezifischen Methoden ebenfalls bei vielen paraproteinsezernierenden Lymphomen nachweisen (65), wobei dies häufiger bei IgM-Gammopathien als bei IgG- bzw. IgA-Paraproteinämien möglich sein soll. Einschlägige Symptome sind jedoch relativ selten (3).

Bestimmungen von Serumviskosität und Plasmavolumen wurden bei unseren Patienten ebensowenig angestellt wie systematische Untersuchungen des Augenhintergrundes oder eine gezielte nephrologische Diagnostik. Demnach ist die Beurteilung von Symptomen wie Herzinsuffizienz, Anämie, Blutungskomplikationen oder eingeschränkte Nierenfunktion retrospektiv lediglich klinisch abwägend möglich. Immerhin trat bei fünf Patienten der Gruppe der paraproteinsezernierenden Erkrankungen (Pat. 3, 5, 15, 23, 41) eine Niereninsuffizienz auf, die im Falle des Patienten mit der Bence-Jones-Paraproteinämie (Pat. 5) gravierende Ausmaße annahm und möglicherweise zum letalen Ausgang beitrug, in einem anderen Fall (Pat. 15) zur Notwendigkeit einer chronischen Dialysebehandlung führte. Bei drei weiteren Patienten (Pat. 3, 22, 23) stellte sich im Verlauf eine Myokardinsuffizienz ein, die in einem Fall (Pat. 23) mit einer exzessiven Vermehrung des Paraproteins einhergehend über hochgradige Rhythmusstörungen zum Tode führte. Am auffälligsten ist der Umstand, daß 7 von 17 paraproteinämischen Patienten, das sind fast 42 %, mehr oder minder stark ausgeprägt eine Coombs-positive oder Kälteagglutinin-bedingte Hämolyse aufwiesen, während sich diese bei den übrigen Patienten nur in 12 % der Fälle nachweisen ließ. Eine quantitative Korrelation der Höhe des Kälteagglutinin- bzw. Coombs-Titers zum Ausmaß der Hämolyse ließ sich im Spielraum des Normalbereichs der jeweiligen Immunglobu-

linfraktion nicht führen. Das heißt, daß unter Umständen ein Paraprotein, das in seinem quantitativen Ausmaß noch innerhalb des Normalbereichs seiner physiologischen Gammaglobulinvariante liegt, ausreichen kann, um eine nennenswerte Hämolyse zu unterhalten. Umgekehrt ist eine exzessive Vermehrung des Paraproteins auch mit einer Aggravation der Hämolyse verbunden. Sind also die morphologischen Charakteristika eines monoklonalen Paraproteins geeignet, daß es als inkompletter Antikörper an Erythrozyten fixiert werden kann oder in anderer Weise die Oberfläche roter Blutkörperchen zu alterieren vermag, so muß Ziel einer Therapie seine möglichst weitgehende Elimination sein. Schwierig ist oft die Bewertung einer primär oder im Verlauf auftretenden Blutungsneigung. So läßt sich nur in zwei Fällen ein Zusammenhang zwischen Paraproteinämie und einer hämorrhagischen Diathese annehmen, da in allen anderen Fällen eine therapiebedingte Thrombopenie Ursache der Blutungsneigung war. Für die Patienten 17 und 45 läßt sich dagegen ein solcher Zusammenhang herstellen. Im ersten Fall insofern als die Blutungsneigung nach Reduktion der Paraproteinämie unter Behandlung zurückging, während sie im zweiten Fall, trotz normaler Thrombozytenzahlen und unbeeinträchtigter Leberfunktion, mit dem enormen Anstieg des Paraproteins parallel verlief. Hier muß ein immunologisches Hemmkörper-Phänomen ursächlich unterstellt werden. Schließlich wäre noch der Einfluß der Paraproteinämie auf die Entwicklung der polyklonalen Ig zu beleuchten:

In beiden Krankheitsformen - mit und ohne Paraproteinsezerernierung - konnten wir einen zunehmenden Abfall der physiologischen Immunglobuline beobachten, wobei sich weder von der Häufigkeit noch vom Ausmaß des Mangels an polyklonalen Antikörpern ein wesentlicher Unterschied ergab. Dieser Umstand kann als Hinweis darauf gelten, daß der Abfall polyklonaler Ig tatsächlich eine Er-

schöpfung der Produktion und nicht etwa eine über Rückkoppelungsmechanismen gesteuerte Verdrängung als Ursache hat.

h) Übergänge und Wechsel im Sekretionsverhalten des Paraproteins sind möglich.

Bei zwei lymphonodösen Patienten wurde ein Übergang aus polyklonaler IgG-Vermehrung in eine monoklonale IgM-Sekretion beobachtet. Das gleiche Phänomen bot auch ein extranodaler Verlaufstyp. Diese klinischen Beobachtungen legen bereits unabhängig von grundsätzlichen pathophysiologischen Erwägungen fließende Übergänge zwischen paraproteinämischen und nicht-paraproteinämischen Immunozytomen nahe.

In einem weiteren Fall (Pat. 14) lag das pathologische IgG zeitweise in diklonaler Ausprägung vor, d. h. daß sich im Bereich der IgG-Präzipitationslinie zwei an sich gleiche Schwer- und Leichtkettentypen mit unterschiedlicher immunelektrophoretischer Mobilität zeigten. Im weiteren Verlauf verschwand diese Diklonalität, es bot sich das übliche Bild einer monoklonalen Gammopathie.

Sowohl das Auftreten dieses Phänomens als auch sein Verschwinden sind ursächlich unklar. Letzteres könnte therapiebedingt sein, oder aber auf eine Veränderung der Krankheit auf zellulärer Ebene hinweisen.

i) Der pathologischen B-Zell-expansion geht eine Phthise in der polyklonalen Immunglobulinsekretion parallel.

Am ausgeprägtesten war die protrahierte Entwicklung einer Hypogammaglobulinämie mit Einbeziehung aller drei Immunglobulinklassen bei den lymphonodösen Patienten ohne Paraprotein zu verfolgen. Sie ging in der Regel einer weiteren Expansion der pathologischen Zellreihe parallel, war aber zum Teil auch ohne gleichzeitige zelluläre Krankheitsprogression zu verzeichnen. Eine

analoge Entwicklung boten die paraproteinämischen lymphonodösen Fälle, wobei lediglich das Paraprotein die Abnahme polyklonaler Immunglobuline in der gleichen Klasse überlagerte.

Die milzdominante Verlaufsform zeigte vor Splenektomie eine leichte, protrahierte Abnahme der Immunglobulinklassen. Nach der Milzentfernung erfolgte meist ein vorübergehender Anstieg der polyklonalen Immunglobulinklassen mit nachfolgendem weiteren Abfall. Dieses generelle Phänomen einer protrahierten Phthase der B-Zellreihe, die zur Differenzierung in polyklonale Plasmazellen fähig sind, wird in gleicher Weise bei chronischer Lymphadenose (103 , 45), Plasmozytom (69) und anderen malignen γ -Pathien beschrieben. Besonders die dargelegten Befunde eindrucksvoller Hypogammaglobulinämie-Entwicklungen ohne ausgeprägte oder gar bei fehlender Knochenmarksinfiltration (speziell bei milzdominanten Fällen) versagen eine Erklärung durch Verdrängungsmechanismen. Vielmehr läßt sich die protrahierte Hypogammaglobulinämie bildlich durch Blockade der polyklonalen B-Zellreihe und Umleitung ihrer Differenzierung in monoklonale (sekretorische und asekretorische) Elemente deuten. Der protrahierte Verlauf dieser Phthase wäre dadurch erklärlich, daß nach Einsetzen der ätiologischen Alteration auf früher B-Zellebene (B_0) noch eine gewisse Zeit der Nachschub der B-Zellreihe durch langlebige determinierte Stammzellen (111) bis zur Erschöpfung ihres Speichers gewährleistet werden kann (103). Demnach ist die Alteration der B-Zellreihe bei Immunozytom letztlich weit vor der Differenzierungsstufe zu suchen, die die plasmazytoide oder plasmazelluläre Zellkomponente morphologisch nahelegt. In Anbetracht des derzeit gültigen Modells der B-Zelldifferenzierung (s. Abb. 24)

läßt sich diese Störung nur durch Versiegen des Nachstroms von B_1 -Zellen mit normaler Weiterentwicklungspotenz erklären.

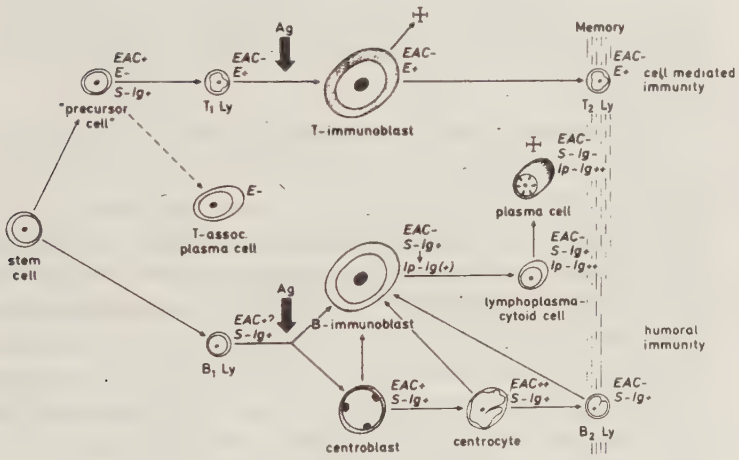


Abb. 24: Differenzierungsreihe der lymphatischen Stammzelle (nach K. Lennert)

Vergleich der verschiedenen Typen des Immunozytoms und
Korrelation mit bisher beschriebenen Krankheitsbildern.

Die Heterogenität des Krankheitsbildes anhand der dargelegten 50 Fälle legte den Versuch einer Aufgliederung nach Symptomen- und Befund-Kombinationen nahe, wie sie auf S. 101 und 102 (Tab. 14) im Ergebnisteil dargestellt ist. Die sich ergebenden Konstellationen erlauben eine Diskussion im Vergleich zu anderenorts definierten Krankheitsbildern.

a) Der lymphoplasmozytoid-lymphonodöse-asekretorische
Verlaufstyp (Typ A).

Diese Form entspricht sowohl in ihrem klinischen Bild wie in der stets leukämischen Ausschwemmung weitgehend dem Bilde einer chronischen Lymphadenose. Unterschiede lassen sich allenfalls in folgenden Parametern versehen: Klinische B-Symptome bieten 9/11 (= 81 %) dieses Immunozytom-Typs gegenüber 36 % bei CLL (108). 2/11 der Patienten dieses Typs wiesen keinen Knochenmarksbefall auf, was bei der CLL in größeren Kollektiven (48, 108, 45) nicht beobachtet wurde und nur als Einzelfall berichtet wird, ohne daß in diesen Beschreibungen eine Abgrenzung zu Immunozytomen erfolgt wäre (52). Ein nestförmiger Knochenmarksbefall kann zwar auch bei CLL gelegentlich in Anfangsstadien erfaßt werden (108), die Häufung bei unseren Immunozytomen ist als Gegensatz zum Durchschnitt der CLL-Patienten jedoch sicher auffällig und erinnert an die Beobachtungen von Rywlin (88), der diese nestförmige, "noduläre" Infiltration vor allem bei M. Waldenström fand.

Das Ausschwemmungsverhalten führt bei dem lymphonodösen Immunozytom zu niedriger leukämischen Werten als bei der chronischen Lymphadenose: Über 20.000 Lymphozyten/mcl bo-

ten nur 4/11 (36 %) dieses Immunozytoms, während bei der CLL 60 % (108) in diesem Bereich liegen.

Demgegenüber ist die Einschränkung der Hämatopoese bei diesem Typ A ausgeprägter als bei einem vergleichbaren CLL-Kollektiv, wo sich im Stadium mit Thrombozytopenie und Anämie (Rai IV) nur 9 % gegenüber 36 % unserer Patienten befanden (108).

b) Der lymphoplasmozytoide-lymphonodöse-sekretorische Verlaufstyp (Typ B).

Dieser Verlaufstyp unterscheidet sich in seiner Knochenmarksinfiltration und in seinem Ausschwemmungsverhalten (s. Tab. S. 101) nicht signifikant vom asekretorischen Verlaufstyp (hochleukämisch 44 % gegenüber 36 % in Gruppe A). Bezüglich des klinischen Beschwerdebildes sind wider Erwarten B-Symptome eher seltener (67 %) als beim asekretorischen Typ (81 %). Die Progredienz der Erkrankung hinsichtlich der Beeinträchtigung der Hämatopoese, gemessen am Rai-Stadium bei Diagnosestellung, weist allerdings mit 67 % in den weitfortgeschrittenen Stadien III und IV gegenüber 36 % bei Typ A eine offenbar stärkere Ausprägung der lymphatischen Infiltration im Knochenmark auf.

Die monoklonale Gammopathie war in der überwiegenden Mehrzahl im IgM-Bereich ausgeprägt.

Da sich in unserem Patientenkollektiv auffallenderweise kein Fall lymphonodöser-paraproteinämischer Krankheitsausprägung mit lymphoplasmozytischer Histologie findet, stellt sich bereits hier die Frage, wie sich das lymphonodöse Immunozytom sekretorischen Verlaufstyps, der M. Waldenström und die chronische Lymphadenose zueinander verhalten:

1944 beschrieb Waldenström (115) ein Krankheitsbild, das er vor allem vom Plasmozytom abzugrenzen bemüht war. Es wies ein monoklonales Makroglobulin auf und war durch

eine diffuse Zellinfiltration mit ausgeprägtem Trophismus zu lymphatischen Organen gekennzeichnet, wobei die infiltrierenden Zellen als Lymphozyten anzusehen waren. Pathoanatomische Analysen belegten daneben das Vorliegen von Plasmazellen, was eine Abgrenzung von der chronischen Lymphadenose ermöglichte. Als weiteres Charakteristikum konnten intrazytoplasmatische und intranukleäre Immunglobuline nachgewiesen werden, die sich als FAS-positives Material darstellen ließen.

Das klinische Bild dieser sog. Makroglobulinämie Waldenström ist ausgesprochen heterogen. Die Studie über 40 Fälle von MacKenzie und Fudenberg (66) beschreibt eine Makroglobulinämie entweder als Ausdruck einer benignen Anomalie, einer lymphatischen Systemerkrankung oder eines soliden Tumors. Die lymphatische Systemerkrankung geht nur in 45 % der Fälle mit Lymphknotentumoren einher und in 35 % mit Milzvergrößerung.

Das Knochenmark der lymphomatösen Formen ist in der Regel durch plasmazytoide Zellen infiltriert. Auffallend aber ist ein erstaunlich niedriger Anteil (2,5 %) von leukämischen Fällen im Sinne einer Leuko-Lymphozytose über 12.000/mcl im Gegensatz zu unserem Kollektiv des dargestellten Typs B mit 44 %. In der deutschsprachigen Literatur werden leukämische M. Waldenström-Fälle nur als Einzelkasuistiken referiert (21 ,121).

Die monoklonale Makroglobulinsekretion beobachtete Waldenström selbst (117,118) mehrfach auch bei andersartigen Non-Hodgkin-Lymphomen ebenso wie eine Reihe anderer Autoren (51 ,63 , 71). Vorwiegend allerdings handelt es sich dabei um kleinzellige "lymphozytische" maligne Non-Hodgkin-Lymphome, was nach der Rappaport-Klassifikation einem "M. L. well-differentiated lymphocytic" entspricht. Fälle dieser histologischen Charakterisierung boten in der Studie von Evans (34) zu 13%

ein monoklonales IgM, jedoch nur 5 % eine Leukämie in Form einer "chronischen lymphatischen Leukämie" und 66 % das typische klinische Bild einer CLL ohne Makroglobulinämie. Bei histologischer Feindifferenzierung imponierten alle untersuchten Fälle mit Paraproteinämie durch einen deutlichen Anteil plasmazytoider Zellen neben Lymphozyten in den Infiltraten. Hieraus läßt sich ableiten, daß das gut differenzierte lymphozytische Lymphom der Rappaport-Klassifikation meistens einer chronischen Lymphadenose entspricht, jedoch bei Auftreten einer plasmazytoiden Zellkomponente der klassischen Makroglobulinämie Waldenström zuzurechnen ist.

Als häufigstes Non-Hodgkin-Lymphom im deutschen Schrifttum - außer dem M. Waldenström - mit der Beschreibung eines monoklonalen Makroglobulins, ist die meist ohne Histologie diagnostizierte chronische Lymphadenose anzusehen. Im Kollektiv von Westerhausen (119) wies sie z. B. zu 17 % eine Paraproteinämie auf (10/15 Patienten IgM, 4/15 IgG, 1/15 IgA). Demgegenüber fand sich in einem Lymphadenosekollektiv, das histologisch nach der Kiel-Klassifikation diagnostiziert worden war nur in einem von 44 Fällen ein IgG-Paraprotein (108).

Wie bereits festgestellt, wird das histo-morphologische Bild des M. Waldenström im amerikanischen Schrifttum entsprechend der Klassifikation von Rappaport (83) in der Regel dem lymphozytischen, gut differenzierten Lymphom zugerechnet. Diese Einteilung erwies sich aber nicht nur - wie oben dargelegt - im Ansatz von Evans (34), sondern auch in der Studie von Pangalis, Nathwani und Rappaport selbst (74), als ungenügend. Zum einen umfaßt dieses Krankheitsbild in seinen Ausprägungen offenbar relativ differente Erkrankungen. So können Patienten mit WDL-Lymphomen folgende Charakteristika aufweisen:

- a) Keine Leukämie und keine Gammopathie (41/108 Fälle),
- b) monoklonales Serum-Ig (20/108), davon 18/20 ohne Leukämie.

c) Leukämie ohne Gammopathie (47/108).

Zum anderen wiesen 90 % der Patienten mit monoklonaler Gammopathie auffallende plasmazytoide Lymphozyten und/oder Plasmazellen im histologischen Bild auf. Dieses Phänomen konnte allerdings auch bei 10 % der Gruppe A und 7 % der Gruppe C festgestellt werden. Hieraus läßt sich, unabhängig von der Arbeitsgruppe von Lennert, ein Hinweis auf die histologische Identität sekretorischer wie asekretorischer lymphoplasmozytoider Lymphome ableiten.

Die Ergebnisse immunhistologischer Untersuchungen an Gewebshomogenaten (97, 98, 63) zeigten, daß alle Lymphome, die neben Lymphozyten plasmazytoide Zellen oder typische Plasmazellen aufweisen, große Mengen Immunglobulins (meist IgM) synthetisieren und jeweils nur eine Leichtkette im Sinne einer Monoklonalität aufweisen. Dieses Immunglobulin kann nun sezerniert werden, was aber nur in 20 % der nach obigen Kriterien histologisch und immunhistologisch diagnostizierten Fälle erfolgt (63). Weit häufiger liegt offenbar eine Sekretionsstörung vor, die zur Speicherung des Immunglobulins in den Zellen im Sinne einer "Makroglobulinämie ohne Makroglobulinämie" führt (99). Über einzelne CLL-Fälle mit intrazytoplasmatischer Ig-Speicherung berichteten Hurez (53) und Smith (93), wobei die Sekretionsstörung darauf zurückzuführen war, daß das IgM monomer vorlag, während eine pentamere Anordnung Voraussetzung für eine Sekretion sei. Offenbar unterscheidet allein eine Störung in der Pentamerisierung des IgM diese Fälle von sekretorisch-paraproteinämischen. Auch Parkhouse und Asconas (75) konnten Pentamerisierung und IgM-Sekretion korrelieren.

Dieses Überwiegen asekretorischer Fälle auch in unserem Patientengut macht verständlich, daß Kim, Heller und

Rappaport (57) bei lymphozytischen Lymphomen häufiger in Fällen ohne IgM-Paraproteinämie PAS-positive Zelniederschläge fanden.

Zusammenfassend läßt sich konstatieren, daß der Typ des IgM-paraproteinämischen lymphoplasmozytoid-lymphonodösen Immunozytoms unseres Patientenkollektivs früher als M. Waldenström einzustufen gewesen wäre. Gegenüber den klinischen Ausprägungsverteilungen dieses Krankheitsbildes fiel allerdings eine Häufung leukämischer Fälle (44 % gegenüber 2,5 % bei MacKenzie und Fudenberg) auf. Dies weist auf die weitere Möglichkeit hin, derartige Fälle als chronische Lymphadenosen mit Paraproteinämie zu interpretieren, sofern ein plasmozytoider Charakter der Zellen im Blut und in den Infiltraten nicht berücksichtigt wurde. Hierin läge eine Analogie zu den Beobachtungen von Pangalis (74), daß auch 7/47 CLL-Typ-Lymphomen plasmozytoide Zellen gleicher Art wie jene mit monoklonaler Gammopathie boten. In gleicher Weise beschreibt Evans (34) bei 5 % der Fälle von WDL ein gleichzeitiges Vorliegen von lymphatischer Leukämie, IgM-Paraproteinämie und plasmozytoider Zellmorphie. Somit wären als wesentliche Unterscheidungskriterien zur CLL die Zellmorphologie der Lymphknoten (bzw. des Milzgewebes) mit einem Überwiegen plasmozytoider Zellen (s. Abb. 25), bei den leukämischen Fällen die entsprechenden Zellbesonderheiten im peripheren Blutaussstrich (s. Abb. 26), sowie die Ergebnisse der PAS-Färbung und der Immunperoxydase-reaktion (s. Tab. S. 44/45) festzuhalten. Das Vorliegen eines Paraproteins unterstützt das Faktum der Eigenheit dieses Krankheitsbildes besonders unter dem Aspekt, daß sich Paraproteine bei typischen CLL-Fällen, die unter Anlegung obiger Kriterien differenziert wurden, nicht oder in weniger als 1 % der Erkrankungen finden lassen (95, 108). Unter klinischen Aspekten hebt auch die pa-

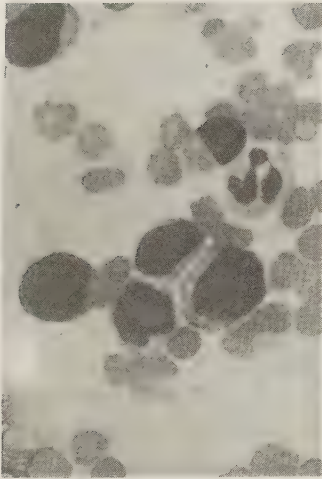


Abb. 25: Milzzytologie bei
Immunocytom (Pat. 33)

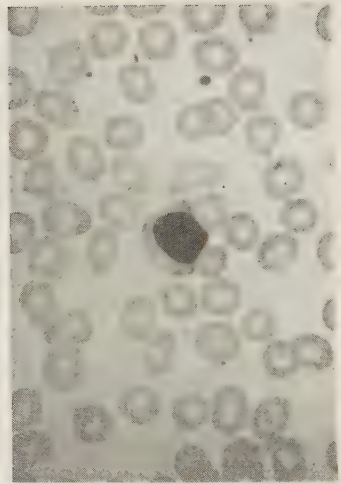


Abb. 26: Lymphoplasmozytoide
Zelle im peripheren
Blutausstrich (Pat. 36)

raproteinämisch-lymphonodöse Immunocytomform eine vermehrte B-Symptomatik gegenüber der CLL unscharf ab. Geringere Unterschiede als beim asekretorischen Typ sind hinsichtlich der Knochenmarksinfiltration gegeben, die nur in 1/9 Fällen einem nur nestförmigen Infiltrationstyp mit fehlender Ausschwemmung entsprach. Daß das sekretorische-lymphonodöse Immunocytom in der leukämischen Form unserer Beobachtungen der chronischen Lymphadenose prinzipiell nicht weniger verwandt scheint, als das asekretorische, wird aus weiteren vergleichenden Befunden deutlich:

Die histologische Unterteilung des Immunocytems nach Lennert (63) beschreibt, wie oben dargelegt, den vorwiegenden Typ mit lymphoplasmozytoider Zellzusammenset-

zung neben jenem mit Lymphozyten und typischen (Marschalko'schen) Plasmazellen (= lymphoplasmozytischer Typ) und den selteneren mit Beimengung von Zentrozyten (= polymorpher bzw. gemischtzelliger Typ). Da der charakteristische Habitus der Marschalko'schen Plasmazelle als morphologisches Indiz für eine bestehende Sekretionsfähigkeit bewertet wird, wurde angenommen, daß er der sekretorischen - also dem M. Waldenström entsprechenden - klinischen Form des Immunozytoms korreliert. Tatsächlich waren jedoch alle unsere lymphonodös-paraproteinämischen Immunozytom-Fälle von lymphoplasmozytoider Morphologie geprägt, wie auch ihre asekretorischen Pendanten. In keinem Falle handelte es sich um eine lymphoplasmozytische Ausprägung. Die fehlende Relevanz der histologischen Subklassifizierung hinsichtlich des Sekretionsverhaltens läßt sich auch an den milzdominanten Verläufen zeigen, bei denen lymphoplasmozytische Fälle gleich häufig sekretorisch wie asekretorisch auftreten und lymphoplasmozytoide meist asekretorisch, aber auch sekretorisch vorkommen. Eine weitere wichtige Beobachtung stellten jene zwei Fälle dar, die bei primär hochleukämischem, CLL-artigem Verlauf zunächst eine polyklonale und erst nach Jahren eine monoklonale Immunglobulinvermehrung entwickelten. Einerseits wird hier die enge Beziehung von sekretorischen und asekretorischen Immunozytomfällen belegbar. Zum anderen ist über die oben dargelegte Nähe letzterer Form zur chronischen Lymphadenose auch die nosologische Verwandtschaft des generalisierten lymphonodösen Immunozytoms in sekretorischer wie asekretorischer Form zur chronischen Lymphadenose demonstriert. Nicht zu vernachlässigen sind jedoch gerade hier die klinischen Besonderheiten (Infiltrationsneigung in ZNS und Magen bei Pat. 1, Amyloidentwicklung sowie spätere Zell-Ausschwemmungsstörung bei Pat. 4), die diese Fälle

auch ohne Paraproteinämie als sehr "atypische" chronische Lymphadenosen (11) einstufen ließen.

An dieser Stelle muß speziell auf die Problematik der sogenannten Grenzfälle zwischen CLL und Immunozytom eingegangen werden. Hier bietet sich dem Pathomorphologen ein Bild, das sich von der typischen CLL durch mehr oder weniger deutliche Beimengungen von plasmazytoiden Zellen abhebt. Die Suche nach intrazytoplasmatischem Immunglobulin bleibt jedoch in PAS-Reaktion und Immunperoxydase negativ, wobei allerdings technische Unzulänglichkeiten nicht immer auszuschließen sind. In unserem Kollektiv beobachteten wir drei lymphonodöse - asekretorische und einen lymphonodös-paraproteinämischen Grenzfall (daneben einen milzdominanten-asekretorischen). Klinisch boten sämtliche lymphonodösen Grenzfälle einerseits, hinsichtlich hochleukämischer Zellausschwemmung, ein CLL-artiges Bild, andererseits jedoch ausgeprägte Besonderheiten gegenüber typischen chronischen Lymphadenosen: Infiltrationsneigung (in Lunge bei Pat. 8, Haut bei Pat. 2 und Mesenterium Pat. 13), sowie eine ausgeprägte B-Symptomatik und rasche Rezidiv- bzw. Progressionsneigung (Pat. 14).

Hinsichtlich der beiden Fälle mit monoklonalem Serumglobulin der Klasse IgG kann auf analoge Beobachtungen von CLL-Fällen bei Westerhausen (120), Spengler (93) und Moore (71) verwiesen werden, wobei jedoch die IgG-Paraproteinämieinzidenz bei CLL mit 1,5 % nicht sicher über der von Normalkollektiven liegt. Dies bildet einen deutlichen Gegensatz zur monoklonalen IgM-Inzidenz von 3,6 %. Bei diesen Patienten fiel den klinischen Beobachtern im Unterschied zur typischen CLL nur gelegentlich eine niedrigere Leukozytose und stärkere Infiltrationsneigung der lymphatischen Zellen auf. Von den beiden Fällen unseres Kollektives zeigte einer (Pat. 23) nur nestförmige Knochenmarksinfiltration und keine sichere Zell-

ausschwemmung. der andere (Pat. 11) einen nur mäßig leukämischen Verlauf (17.000/mcl). Da auch das pathomorphologische Bild dem der IgM-paraproteinämischen Fälle entsprach und sich ohne Unterschied zu letzteren von der CLL abhob, scheint die Einbeziehung IgG-sekretorischer lymphoplasmozytoider Lymphome in das Immunozytom voll berechtigt.

Auf das Fehlen der Befundkonstellation lymphoplasmozytisch-lymphonodös sekretorisch bzw. asekretorisch in unserem Krankengut wurde bereits hingewiesen. Eine sinnfällige Begründung für diesen Sachverhalt drängt sich zunächst nicht auf. Offensichtlich tendiert dieser histologische Subtyp mehr zu einem lienalen Verlauf, wo er ja vergleichsweise überrepräsentiert ist. Möglicherweise ist es aber auch ein zufälliges Ergebnis, das bei der Analyse größerer Fallzahlen relativiert werden würde. Eine Bezugnahme auf andere Studien ist nicht möglich, da Arbeiten mit einer Aufschlüsselung nach diesen Kriterien nicht vorliegen.

c) Der polymorphzellige-lymphonodöse-asekretorische Verlaufstyp (Typ K).

Diese Kombination ergab sich bei 3 Patienten, die alle eine diffuse ausgeprägte Knochenmarksinfiltration aufwiesen, wobei 2 aleukämisch und einer (Pat. 27) niedrig-leukmisch verlief.

Hierin liegt ein Unterschied zum Typ A, bei dem eine Knochenmarksinfiltration regelmäßig mit leukämischer Ausschwemmung verbunden war, während der paraproteinämische Typ B ja ebenfalls einzelne Patienten ohne Ausschwemmung vorwies. Dieses gestörte Ausschwemmungsverhalten kann wiederum auf unterschiedliche "homing"-Eigenschaften der konstituierenden Zellelemente zurückgeführt werden. Es erinnert daran, daß die Plasmazellen des Plasmozytoms und die Zentrozyten des Zentrozytoms

(63) auch häufiger generalisiert ohne Ausschwemmung infiltrieren als die Lymphozyten der CLL. Bezüglich der klinischen Progression ist bei der kleinen Fallzahl kein eindeutiger Unterschied zu den übrigen lymphonodösen Verlaufstypen ersichtlich.

d) Die milzdominanten Immunozytome (Typ C, D, H, G, L, P)

Bei einem Vergleich der Befund- und Verlaufskonstellationen milzdominanter Verlaufstypen (s. Tab. S. 101) zeigt sich, daß fast alle erdenklichen Kombinationen von Kriterien zu finden sind: Lymphoplasmozytoide Histologie kann ebenso ein paraproteinämisches oder asekretorisches Verhalten zeigen wie lymphoplasmozytische. Von polymorphzelliger Histologie war allerdings nur ein (paraproteinämischer) Fall und von histologischer Grenzfallmorphologie ebenfalls nur ein (asekretorischer) Patient zu beobachten.

Häufiger als bei lymphonodöser Krankheitsausprägung war ein negativer Knochenmarksbefund bei sekretorischen und asekretorischen milzdominanten Immunozytomen zu verifizieren (4/18). Nur einmal konnte allerdings durch negativen Leberbefund ein lienales Erkrankungsstadium belegt werden (Pat. 34). Im übrigen ergaben sich auch bei den knochenmarksnegativen Patienten Anhaltspunkte für frühe Generalisationstendenz: Leukämische Ausschwemmung im Verlauf (nach Splenektomie Pat. 35, 38) bzw. später erfaßter, nestförmiger Knochenmarkbefall (Pat. 34). Gleich häufig wie fehlender Knochenmarkbefall war eine primär nestförmige Infiltration des Markes bei milzdominantem Verlauf zu verzeichnen (5/18 Fälle), was eine weit höhere Inzidenz als bei lymphonodösem Verlaufsmuster darstellt. Alle diese nestförmig generalisierten Fälle zeigten keine leukämische Erhöhung der Zellzahlen. Dies schließt allerdings (s. oben) eine Ausschwemmung pathognomonischer Elemente nicht aus, zumal bei drei der vier Patienten

nach Splenektomie niedrigleukämische Zellwerte auftraten. Insgesamt konnte man also bei 9/18 Patienten eine Mikrogeneralisation der Erkrankung bei absoluter Milzdominanz und konstant fehlendem Lymphknotenwachstum feststellen.

Gleich häufig wie diese Mikrogeneralisation wurde ein diffuser Knochenmarksbefall angetroffen, wobei keine Unterschiede zwischen plasmozytoider-plasmozytischer oder asekretorisch-paraproteinämischer Ausprägung auszumachen war. Hervorzuheben ist jedoch, daß trotz diffusen Knochenmarksbefalls 4/9 Fälle die Grenze zu leukämischen Lymphozytenzahlen (4000/mcl) nicht überschritten. Diese Situation ist somit weit häufiger bei splenomegalen Immunozytom-Typen anzutreffen als bei lymphonodösen (2/19), sie weist zunächst wohl auf sessilere Lymphozyteneigenschaften beim milzdominanten Typ hin. Da sich allerdings in 2 Fällen (Pat. 39 und 46) nach Splenektomie niedrigleukämische Werte entwickelten, ist zusätzlich ein Sequestrationseffekt der vergrößerten Milz anzunehmen.

Die bei lymphoplasmozytoider (2 Fälle), lymphoplasmozytischer (3 Fälle) und polymorpher Histologie (1 Fall) auftretenden Paraproteine waren stets IgM, viermal mit Kälteagglutininen kombiniert.

Signifikante Verlaufsunterschiede zwischen den dargelegten Subtypen des milzdominanten Immunozytoms sind nicht eindeutig ableitbar. Für 16/18 Patienten galt als gemeinsames Charakteristikum das Fehlen von Lymphomwachstum zum Teil über Jahre bei langsamem Fortschreiten der Mikrogeneralisation auch nach Splenektomie. Nur 2 Fälle (Pat. 35 und 40) zeigten nach Jahren hinzutretendes Lymphknotenwachstum. Sie stellen einen gewissen Grenzbereich zwischen lymphonodöser und lienaler Verlaufsform dar. Auffallend ist jedoch, daß von den 6 akut verlaufenen Erkrankungen

5 eine lymphoplasmozytische Histologie aufwiesen, wobei die 3 perakuten Fälle (Pat. 46, 47, 48) kein Paraprotein sezernierten.

Ein Vergleich der milzdominanten Verlaufsform mit der chronischen Lymphadenose sieht im Vordergrund zunächst das Fehlen von Lymphomen. Nach der Kiel-Klassifikation untersuchte CLL-Patienten zeigten in allen (95) oder fast allen (45/47) Fällen (108) klinisch verifizierbare Lymphome.

Das Milzwachstum bei chronischer Lymphadenose kann durchaus Ausmaße erreichen, die an die Größe der milzdominanten Immunozytome heranreichen; es geht aber immer bei histologischer Diagnosesicherung der Lymphadenose dem Lymphknotenwachstum parallel. 7/61 Patienten einer histologisch gesicherten CLL-Gruppe (96) wiesen Milzvergrößerungen von mehr als 10 cm unter dem Rippenbogen auf. Sie alle zeigten gleichzeitig diffuse Lymphknotenvergrößerungen. Immer wieder wird allerdings auch über CLL-Patienten mit Splenomegalie ohne Lymphome berichtet (46). In der Regel fehlt hier eine adäquate histologische Differenzierung und Abgrenzung gegen angrenzende kleinzellige Lymphome, speziell das Immunozytom. Gerade kasuistische Hinweise zu den 11 rein lienalen Fällen unter 189 chronischen Lymphadenosen bei Hansen (45), die meist sub- bis aleukämisch und mit serologischen Auffälligkeiten (IgM-Paraproteinämien, unspezifische Lues-Serologie, Kälteagglutinine) verliefen, legen es nahe, in derartigen Erkrankungen, die sich von typischer chronischer Lymphadenose abheben und die Rössle (84) "lienale Form der leukämischen Lymphadenose" nannte, das Krankheitsbild des Immunozytoms zu sehen, das erst durch die histologische Klassifizierung von Lennert (63) und Stein (97), anhand der therapeutisch splenektomierten Organe, eindeu-

tig definierbar wurde.

Das gleiche gilt für 17/394 rein lienalen Fällen bei Maval (68) und 8/129 bei Binet (12), die durch eine besonders gute Prognose hervorragten. Letztere Gruppe geht in die Beobachtungen von Dighiero (33) an 23 Patienten ein, die aufgrund von Leukozytose, Knochenmarksinfiltration und Splenomegalie diagnostiziert wurden. Trotz dieses Ansatzes fiel bei 6/23 Patienten die meist niedrige Blutlymphozytose zwischen 4.000 - 12.000/mcl auf, die in dieser Größenordnung charakteristisch für unsere Immunozytom-Fälle, aber nicht für die chronische Lymphadenose ist. Da sich nach pathohistologischen Kriterien und nach den dargelegten klinischen, zellulären und humoralen Kriterien das lienale Immunozytom deutlich von der CLL und - in der Regel - vom lymphonodösen Verlaufstyp des IC abhebt, scheint eine Sonderstellung gerechtfertigt, die es allerdings aufgrund des gemeinsamen histologischen Bildes (und der "seltenen" Übergangsmöglichkeiten) innerhalb des Gesamtkomplexes der Immunozytome einzunehmen hat.

Die 6/18 IgM-paraproteinämischen milzdominanten Fälle (3 lymphoplasmozytische, 2 lymphoplasmozytoide, 1 polymorphzelliger) veranlassen wiederum, ihre Beziehung zu M. Waldenström zu reflektieren. Bei der Analyse von 40 Fällen von M. Waldenström durch McKenzie und Fudenberg (66) fielen nur 2/40 vergleichbare Situationen mit exzessiver Splenomegalie (um 12 cm unter dem Rippenbogen) ohne Lymphadenopathie auf. Diese Beschreibungen zeigen aber, daß prinzipiell eine milzdominante Form des M. Waldenström schon vor der Definition des Immunozytoms beobachtet werden konnte. Daß dies relativ selten der Fall war, dürfte damit zu begründen sein, daß derartige Fälle auch als milzdominante Lymphadenose mit Paraproteinämie angesehen werden konnten.

Der Umstand vergleichbarer klinischer Verläufe von para-

proteinämischen und asekretorischen milzdominanten Immunozytomen berechtigt auch hier, die Sekretion des Immunglobulins bzw. monoklonalen Paraproteins, das bei den asekretorischen Fällen intrazellulär gespeichert wird, wie die PAS- und die Immun-Peroxidase-Befunde zeigen (Tab. s. S. 44/45), als ein fakultatives und nicht krankheitsdefinierendes Phänomen zu betrachten und somit sekretorische und paraproteinämische milzdominante Immunozytome als eine gemeinsame Entität zu bewerten.

Differentialdiagnostische Bezüge bestehen neben den oben dargelegten zur CLL und M. Waldenström in erster Linie zur kleinzelligen Retikuloendotheliose (= hairy-cell-Leukose) (56,79). Diese in der Regel gleichfalls ohne Lymphknoten-Tumoren einhergehende Erkrankung imponiert klinisch wie kein anderes Krankheitsbild (außer der Osteomyelosklerose) durch ihre Splenomegalie bei gleichzeitiger Generalisation ins Knochenmark mit mäßiger Ausschwemmung. Nach ihrem Oberflächen-Immunglobulin-Besatz sind diese Zellen ebenfalls als lymphatische B-Zellen einzustufen, obwohl auch gewisse Affinitäten zur Monozytenreihe bestehen (97). Die typische, unter Umständen elektronenmikroskopisch zu unterstützende Morphologie der durch Zytoplasmafortsätze als "haarige" Zellen charakterisierten Elemente, ihre positive tartratresistente Reaktion der sauren Phosphatase und der fehlende intrazelluläre Globulinnachweis, das intrasinusoidale Leberinfiltrationsmuster und die ausbleibende Beeinträchtigung der polyklonalen Immunglobulin-Produktion lassen in der Regel eine differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber dem Immunozytom zu. Die Beobachtung von Golde (41) über einen Fall von IgM-Paraproteinämie bei hairy-cell-Leukose zeigt eine mögliche Affinität bei der Krankheitsbilder, mehr aber noch die Spezifität der monoklonalen IgM-Sekretion, die, wie oben dargelegt, ja

bei so gut wie jedem malignen Lymphom in Einzelfällen beobachtet werden kann.

Inwiefern differentialdiagnostisch die Beschreibung des "nicht-tropischen-idiopathischen Splenomegaliesyndroms" in 10 Fällen durch Dacie (30 , 31) unserem splenomegalen Immunozytom entspricht, ist nicht sicher zu entscheiden. Die Angabe einer lymphoiden Hyperplasie der Milz ohne sichere Malignitätskriterien einerseits, und die Entwicklung eines sicher malignen Lymphoms bei 4 Patienten in der Folgezeit andererseits, läßt dies durchaus möglich erscheinen.

e) Die extranodalen Immunozytome (Typ E, F, I, M).

Extranodale Primärmanifestationen waren in jeder möglichen histologischen Subtypisierung anzutreffen. Die häufigste kutane Manifestationsform (3 Fälle) war lymphoplasmozytoid-asekretorisch (Typ E), lymphoplasmozytoid-sekretorisch (Typ F) und polymorphzellig-asekretorisch (Typ M) ausgeprägt. Ein Patient mit isoliertem Magenlymphom bot gemischtzellige Morphologie, einer mit pulmonalem Immunozytom lymphoplasmozytische. Allen untersuchten extranodalen Fällen gemeinsam ist die fehlende Generalisierung ins Knochenmark und ein aleukämischer Verlauf über die gesamte Beobachtungszeit. Die kutanen Fälle imponierten jedoch durch eine ausgeprägtere Rezidivneigung und die Möglichkeit kutaner Neumanifestation.

Die Variante einer sekundären Mitbeteiligung von Lymphknoten im Verlauf primär extranodaler Immunozytome zeigte sich bei Pat. 31 in Form axillärer Lymphome und bei Pat. 32 mit cervicalen Lymphomen. Umgekehrt war bei verhältnismäßig vielen primär lymphonodösen Immunozytomen (s. Tab. 13 C) eine Tendenz zu verschiedenen extranodalen Manifestationen anzutreffen. Dagegen entwickelte nur ein Patient mit lienalem Immunozytom (Pat. 42) einen ex-

tranodalen Befall in Form eines lymphoplasmozytoiden Mageninfiltrates bei sonst fehlenden Generalisationszeichen.

Da nur einer der Fälle dieser Gruppe (sekundär) sekretorisch war, scheint zunächst ein Vergleich mit extranodalen nichtmakroglobulinämischen Lymphomen angebracht:

Hautmanifestationen:

Hier ist hinsichtlich der kutanen Manifestationsformen auf die aktuellen Veränderungen in der dermatologischen Klassifikation von Haut-"Retikulose" hinzuweisen. Über 90 % dieser Krankheitsbilder ließen sich unter Anwendung der zytomorphologisch-orientierten Kiel-Klassifikation, gleichzeitig belegt durch immunhistologische Analysen als kutane Lymphome identifizieren (17), wobei speziell die kleinzelligen Retikulosen überwiegen. Als lymphoplasmozytoide Immunozytome sind nach Burg (26) 57 % anzusprechen. Neben ihrer häufigen primären Manifestation ist die sekundäre Infiltration der Haut bei lymphoplasmozytoidem Immunozytom anderer Organe auch im dermatologischen Beobachtungsgut angegeben (17). Auffallenderweise treten dabei in neueren Studien Fälle kutaner Lymphadenose in den Hintergrund (14% bei Burg). In unserem eigenen CLL-Kollektiv von 111 Fällen (48) und in dem der Kiel-Studie (108) war kein Fall von CLL mit Hautinfiltration anzutreffen. Dies steht in deutlichem Gegensatz zu früheren Beobachtungen mit 8 % (Pascucci 1942, (76))

bis 13 % (108) kutaner CLL-Infiltrationen bis hin zum seltenen Bild einer "Facies leontina". Diese Diskrepanz bei einer Neueinteilung der Lymphome und Retikulosen gibt Anlaß, einen Großteil der primären oder sekundären kleinzelligen Hautlymphome früherer Studien nicht als typische chronische Lymphadenose, sondern als lymphoplasmozytoide Immunozytome anzusehen.

Die Pathophysiologie der Haut-Lymphome kann an Überlegun-

gen von Steigleder (96) anknüpfen, wonach die Lymphozyten, die in der Haut angetroffen werden, auf dem Blut- und Lymphweg mit den übrigen Lymphozytenpopulationen kommunizieren, eine spezifische Tropie zum Ort ihres spezifischen "Allergens" in der Haut jedoch beibehalten. Letzteres kann auch als Auslöser einer monoklonalen "neoplastischen" Entwicklung gesehen werden.

Pulmonale Manifestationen:

Saltzstein (89) referierte über 102 Fälle zum Teil sehr lückenhaft dokumentierter Lungen-Lymphome. Die Mehrzahl war als lymphozytische Lymphome einstuftbar, ein geringerer Teil aber auch als hochmaligne Lymphome im Sinne des "Retikulosarkoms". Das histologische Bild aus Lymphozyten und "anderen Entzündungszellen" bei den lymphozytischen Formen veranlaßt den Autor zur Interpretation, bei diesen Lymphomen handle es sich um vorwiegend entzündliche Erkrankungen. Dem widersprechen einige gute dokumentierte Verlaufsbeobachtungen seines Krankengutes (Fall 7, 9, 13, 17) mit raschem Verlauf nach Lobektomie und Pneumektomie und der Entwicklung extrapulmonaler Lymphome oder gar Generalisationen bei Autopsie.

Der Bericht von Weisbrot (122) über einen Fall, bei dem sich neben einem Sjögren-Syndrom zunächst eine "benigne intestinale" Pneumonitis entwickelte und erst nach Jahren eine "lymphoide Granulomatose", läßt besonders deshalb an die Möglichkeit eines Immunozytoms denken, weil Zulman et al. (124) gezeigt haben, daß die Mehrzahl der Sjögren-Syndrome in lymphozytische Lymphosarkome mit monoklonalem IgM-Gehalt übergehen.

Demnach darf für einen Großteil des Krankenguts von Saltzstein (89) in Analogie zu unserem Fall eines umschriebenen Immunozytoms der Lunge die Möglichkeit einer pulmonalen Manifestationsform des lymphoplasmozytoiden Immunozytoms unterstellt werden.

Magenmanifestation:

Primäre Magenlymphome machen rund 2 % aller malignen Magentumoren aus (58), wobei 6/36 lymphozytär und 4/36 gemischtzellig interpretiert wurden. Der klinische Befund ist meistens im Sinne einer "Linitis plastica" zum Teil mit Ulcerationen beschrieben.

Bei einem Vergleich der extranodalen Manifestationen mit extranodalen Manifestationsmöglichkeiten sekretorischer Lymphome (speziell M. Waldenström) zeigt sich, daß der M. Waldenström in Einzelkasuistiken mit jeglicher Form von extranodalen Infiltrationen einhergehen kann. Spezielle Hautinfiltrationen und eine Bevorzugung der Orbicular-Region berichten Blatrix (14). Über pulmonale Manifestationsformen des M. Waldenström berichtet anhand von 15 Fällen Winterbauer (123). Hierbei zeigten 6 Fälle eine diffuse Infiltration des Lungenparenchyms. Selten gehen diese Lungeninfiltrationen anderen Krankheitsmanifestationen lange voraus und die Erkrankung zeigt - wie bei unserem Patienten - in der Regel über lange Zeit keine weitere Ausbreitung. Über einen interessanten Fall von M. Waldenström mit "wattebauschartigen" Lungeninfiltraten berichtet Fateh (36). Hier ist anzunehmen, daß bei Primärmanifestation noch keine Generalisation vorlag, da 4 Jahre danach erst nestförmige Knochenmarksinfiltrate anzutreffen waren. Bei einem Fall miliarer Lungeninfiltration (bei 89) war primär das Knochenmark zu 67 % infiltriert. Intestinale Infiltrationsformen des M. Waldenström speziell mit Magentumoren beschreibt Froget (38).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß der Befund umschriebener Immunozytominfiltrationen in Haut, Lunge und Magen ohne primäre Generalisation in Analogie zu asekretorischen und sekretorischen kleinzelligen Lymphomen bzw. diesen verwandten kleinzelligen Retikulosen ge-

sehen werden muß, ohne daß ein asekretorischer oder sekretorischer Verlauf Unterschiede in die klinischen Manifestationsformen des Lymphoms bringt.

Innerhalb der Non-Hodgkin-Lymphome ist offenbar das Immunozytom das häufigste extranodal, nicht generalisiert auftretende maligne Lymphom (95), dem die Mehrzahl der früheren Beschreibungen extralymphatischer kleinzelliger Lymphome zuzuordnen wäre.

F. Zusammenfassung:

Die vorliegende Arbeit umfaßt die Darstellung und Auswertung von 50 Patienten, die in der Zeit zwischen 1971 und 1979 an der I. Medizinischen Abteilung des Städt. Krankenhauses München-Schwabing (Chefarzt Prof. Dr. H. Begemann) mit der Diagnose eines lymphoplasmozytoiden Immunozytoms in Behandlung waren.

Die einzelnen Fälle wurden in verschiedene Gruppen aufgeteilt, die sich aus den augenfälligen Besonderheiten verschiedener klinischer Manifestationsformen und Verläufen ergaben sowie aus der histologischen Differenzierung dieser Krankheitsentität, wie sie schon von ihren Erstbeschreibern angegeben wurde.

So registrierten wir 27 Fälle von vorwiegend "lymphonodösem" Verlauf, in 18 Fällen dominierte eine eindeutige Splenomegalie und bei 5 Patienten war das patho-anatomische Substrat "extranodal" in Haut-, Magen- oder Lungengewebe nachzuweisen.

In der ersten Gruppe der lymphonodösen Patienten fanden sich 24 Fälle mit lymphoplasmozytoider Histologie (davon 4 mit grenzfälligen histologischen bzw. histochemischen Befunden, Pat. 2, 8, 13, 14) und 3 (Pat. 25 bis 27) mit gemischtzelliger. Bei 10 Patienten (Pat. 1, 3, 4, 5, 11, 14, 15, 17, 22, 23) war ein sezerniertes, monoklonales Paraprotein nachweisbar, wobei dies in 2 Fällen (Pat. 1, 4) erst nach relativ langem Verlauf auftrat, bei Pat. 5 nur in Form einer Bence-Jones-Mikroproteinurie.

Die zweite Gruppe der extranodalen Fälle setzte sich histologisch zusammen aus 2 Patienten (Pat. 28, 29) mit lymphoplasmozytoider Morphologie, einem Fall (Pat. 30) mit lymphoplasmozytischem Substrat in der Lunge und 2 gemischtzelligen Formen (Pat. 31, 32). Nur bei Pat. 28 war nach langem Verlauf eine Paraproteinämie festzustellen.

len. Keiner dieser Patienten ist im Beobachtungszeitraum verstorben, auch ergaben sich keine Hinweise auf eine Krankheitsgeneralisation im Sinne eines diffusen Knochenmarks- oder Leberbefalles. Diese Gruppe zeigt also die besten prognostischen Bedingungen. Unter den 18 Patienten der "milzdominanten" Gruppe boten 9 Patienten (Pat. 33, 34, 36 bis 42) histologisch ein lymphoplasmozytoides Bild, 7 (Pat. 43 bis 49) entsprachen dem lympho-plasmozytischen Typ und jeweils 1 war als Grenzfall (Pat. 35) bzw. als gemischtzellige Form (Pat. 50) einzuordnen. Ein Paraprotein konnte bei 6 Patienten (Pat. 41 bis 43, 45, 49, 50) gefunden werden.

Die Geschlechtsverteilung für das Gesamtkollektiv der untersuchten Erkrankungsfälle zeigte ein Überwiegen der männlichen Patienten im Verhältnis von 1,7:1, noch stärker ausgeprägt war diese Tendenz für die lymphonodösen Verlaufsformen bei denen das männliche Geschlecht in einem Verhältnis von 2,3:1 überrepräsentiert war.

Bei der Beschreibung der Altersverteilung wurde eine Unterscheidung in einem anamnestischen (DA) und biop-tisch-histologischen (DB)-Krankheitsbeginn eingeführt. Der Altersmedian nach DA beträgt 58 Jahre für alle Patienten. Die Gruppe der milzdominanten Fälle ist mit einem Altersmedian von 45 Jahren deutlich jünger als die der lymphonodösen mit 59 Jahren. Für DB verschieben sich die Daten um durchschnittlich ein Jahr. Die Differenz im Sinne einer diagnostischen Latenzzeit ist bei den milzdominanten Fällen mit 19 Monaten deutlich länger als bei den lymphonodösen mit 11 Monaten. Insgesamt ist das durchschnittliche Erkrankungsalter für Immunozytom-Patienten jünger anzusetzen als das der chronischen Lymphadenose.

Zur sozialen Anamnese fiel auf, daß ein relativ großer

Anteil der Patienten aus ländlichen Gebieten stammt (20 %) und dementsprechend auch verhältnismäßig viele Patienten in landwirtschaftlichen Berufen tätig sind (10 %). Bei 8 % der Patienten war über mehrere Jahre eine Exposition gegenüber antiphlogistischen Medikamenten eruierbar.

Das anamnestische Beschwerdebild ist gekennzeichnet durch die hohe Inzidenz einer B-Symptomatik (72 %), wobei sich diese im wesentlichen ähnlich auf beide klinische Haupttypen verteilt. Das Lymphknotenwachstum erfolgt bei den lymphonodösen Erkrankungen vergleichsweise schneller als bei der CLL.

Bei 42 % der Patienten war mit konventionellen klinischen Untersuchungsmethoden keine Lymphombildung zu verifizieren. Diese Befunde wurden bei 13 durchgeführten Laparotomien dahingehend bestätigt, daß sich hier nur in 3 Fällen ein positiver histologischer Befund an kaum vergrößerten abdominellen Lymphknoten belegen ließ. 16 dieser Patienten wiesen eine ausgeprägte Splenomegalie auf, die 5 übrigen gehörten dem extralymphatischen Verlaufstyp an.

Das noduläre Befallsmuster der lymphonodösen Erkrankungen erwies sich als sehr variantenreich. Alle diese Patienten waren in ein Stadium IV der Ann-Arb or-Klassifikation einzuordnen.

Eine sichere Vergrößerung der Milz konnte bei 37/50 Patienten belegt werden. 19 dieser Fälle wiesen gleichzeitig eine ausgeprägte Lymphombildung in mehreren Regionen auf, bei 2 Patienten bestand nur ein geringer positiver Befund in einer Lymphknotenstation; letztere wurden deshalb ebenfalls zum milzdominanten Verlaufstyp gerechnet.

Die Krankheitsmanifestation der 5 extralymphatischen Erkrankungen verteilte sich auf folgende Organe: Lungen-

parenchymgewebe, Magenschleimhaut, Hautbefall im Bereich der Augenlidorbitalregion, am Knie und Gesäß sowie an der Wange mit späterer Infiltration in die Kieferhöhle. Sekundärer Befall extralymphatischen Gewebes war auch bei den anderen Verlaufsformen zu beobachten.

Eine definitive Knochenmarksinfiltration durch die pathognomonischen Zellen konnte bei 68 % aller untersuchten Immunozytome belegt werden. Ein in der Regel ausgeprägter Befall bestand bei 92 % der lymphonodösen Fälle während fast die Hälfte der milzdominanten einen Gehalt von Lymphozyten und Plasmazellen im Knochenmark von weniger als 20 % aufwiesen und eine nestförmige Mikrogenalisation - wenn überhaupt - nur histologisch nachzuweisen war. Bei den extranodalen Erkrankungen war ein generalisierter Knochenmarksbefall nicht zu belegen. Eine monoklonale Gammopathie trat insgesamt 17 mal auf, wobei die beiden histologischen Hauptgruppen lymphoplasmozytoid und lymphozytisch mit jeweils knapp 40 % in gleicher Weise betroffen waren. 3 dieser Paraproteinämien traten erst nach teilweise relativ langem Verlauf zutage. Auch für die klinischen Unterformen ist die Inzidenz bei lymphonodösen und milzdominanten mit 37 % respektive 33 % relativ gleichmäßig verteilt.

Im Vergleich zur chronischen Lymphadenose boten unsere Immunozytome eine weit geringer ausgeprägte Tendenz zu leukämischem Verlauf. Im Normalbereich unter 4.000 Lymphozyten/mcl liegen nur 6 % der CLL-Patienten jedoch 44 % unserer Immunozytomfälle. Hervorzuheben ist, daß der größte Anteil (32 %) dieser Gruppe den milzdominanten und extranodalen Manifestationsformen zugehört im Gegensatz zu 12 %, die zu den lymphonodösen Fällen zu zählen war. Entsprechend findet sich im hochleukämischen Bereich ein deutliches Überwiegen der lymphonodösen Fäl-

le. Wie bei der CLL ließ sich auch für das IC in geeigneten Fällen ein exponentielles Wachstum aufzeigen. Wichtig ist die Feststellung, daß nach langem Verlauf auch primär aleukämisch bzw. niedrigleukämisch milzdominante Patienten einen hochleukämischen Verlauf entwickeln können. Von besonderer Bedeutung für die primäre Diagnostik ist der Umstand, daß bei sorgfältiger Analyse des peripheren Blutbildes bei einer ganzen Reihe von Fällen eine Fraktion plasmazytoider oder plasmazellulärer Zellformen zu erkennen war.

Umgekehrte Verhältnisse treffen für das rote Blutbild zu. Hier waren 44 % der milzdominanten Patienten primär deutlich anämisch, während dies nur für 23 % der lymphonodösen und für keinen der extranodalen Fälle zutraf. Schwere Thrombozytopenien waren insgesamt selten (10 %), wobei wiederum die milzdominanten 16,5 % gegenüber den lymphonodösen (7,4 %) überwogen.

Strahlentherapeutische Maßnahmen wurden mit unterschiedlicher Zielsetzung angewendet. Bei generalisierten Erkrankungsformen wurden belastende periphere Lymphome bestrahlt. In allen Fällen erwies sich eine Dosis von 500 - 1000 rd ausreichend, um die Lymphknotenschwellungen vollständig zurückzubilden. Nebenwirkungen traten meist nicht auf. Lediglich die Strahlenbehandlung mesenterialer Lymphknoten führte bei einer Gesamtdosis von 1000 - 1500 rd in der Form des "abdominellen Bades" zu schweren Leukozytopenien, während die Bestrahlung retroperitonealer Lymphknoten in Form des umgekehrten Y-Feldes gut toleriert wurde. Bei der Radiotherapie der extralymphatischen Erkrankungsfälle genügten oft schon Dosen unter 1000 rd für eine komplette Remission, häufig stellten sich jedoch (auch nach höheren Strahlendosen) wieder lokale Rezidive ein. Darüber hinaus entwickelten alle diese Patienten außerhalb des bestrahlten Bereiches Re-

zidive, obwohl keine Generalisation der Erkrankung belegbar war.

Die Milzbestrahlung mit Strahlenmengen zwischen 100 und 1000 rd führte in jedem Fall zu einer zeitlich begrenzten Reduktion der Milzgröße mit gleichzeitigem Abfall der Leukozytenwerte. Eine extrakorporale Blutbestrahlung wurde mit gutem Erfolg bei Patienten mit ausgeprägter Leukozytose vorgenommen.

An zytostatischen Therapieverfahren wurde bevorzugt die intermittierende Behandlung mit Chlorambucil-Prednison nach KNOSPE eingesetzt. Bei mehr als 50 % (8 von 13) der Fälle war unter dieser Therapie eine Verbesserung der Hämatopoese um ein Rai-Stadium zu erzielen, bei gleichzeitigem Rückgang der Lymphozytose und der pathologischen Organvergrößerungen. Ein aggressiveres zytostatisches Vorgehen z. B. nach dem COP-Schema (Cyclophosphamid-Oncovin-Prednison) bewährte sich wegen der starken Suppression der Hämatopoese nicht. Auffallend war, daß eine Intensivierung der Zytostase mit COP nach Resistenzentwicklung gegen Chlorambucil-Prednison keinen zusätzlichen Erfolg brachte.

In einzelnen Fällen führte eine Langzeittherapie mit Prednison oder intermittierend appliziertem ACTH zu einer lang anhaltenden Stabilisierung des Krankheitsbildes.

Bei 15 primär lienalen Fällen und einem weiteren Patienten mit einer starken Immunhämolyse wurde eine therapeutische Splenektomie durchgeführt. Sie kann für 12 der 16 Patienten als komplikationslos und hinsichtlich des Effektes auf den Krankheitsverlauf als uneingeschränkt positiv bewertet werden. Bei den restlichen 4 Fällen erwies sie sich entweder als ineffektiv oder es traten erhebliche Komplikationen auf.

Das Überlebensverhalten aller Patienten wurde getrennt

nach DA und DB untersucht, hinsichtlich ihres Unterschieds unter Berücksichtigung des histologischen und klinischen Subtyps, in Korrelation zum Rai-Stadium, der Lymphozytenverdoppelungszeit und im Vergleich von paraproteinämischen zu asekretorischen Verläufen.

Ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber den beiden anderen Verlaufsformen fand sich für die extralymphatische Befallsvariante, sowie für die lymphoplasmozytoiden Fälle im Vergleich zu den lymphoplasmozytischen. Die Erkrankungen in den Rai-Stadien I und II boten erwartungsgemäß ebenfalls eine günstigere Prognose als die im Stadium III oder IV. Keine sichere Korrelation bestand zwischen Lebenserwartung und Lymphozytenverdoppelungszeit; auch das Vorhandensein oder Fehlen eines Paraproteins hat keinen statistisch faßbaren Einfluß auf das Überlebensverhalten.

Insgesamt ist die Prognose des von uns untersuchten Kollektivs vergleichbar mit den anderen Immunozytomstudien. Auch im Bezug auf die chronische Lymphadenose sind keine sicheren Unterschiede erfaßbar.

Neben einer ausführlichen tabellarischen Darstellung aller Fälle und einer kasuistischen Aufzeichnung der extralymphatischen und milzdominanten Erkrankungen werden auch verschiedene Verlaufstypen des Immunozytoms gemäß der Kombination unterschiedlicher Krankheitsparameter (histologischer Subtyp, Ausbreitungsmodus, Knochenmarksinfiltration, Sekretion eines monoklonalen Paraproteins, leukämischer oder aleukämischer Verlauf) beschrieben. Die Subtypen (s. Tab. 14) werden in der Diskussion mit bisher definierten Krankheitsbildern aus dem Bereich der lymphatischen Systemerkrankungen verglichen und korreliert. Darüber hinaus wird in diesem Abschnitt der Versuch einer nosologischen Definition unter Zugrundelegung der in der Arbeit vorgelegten Daten gemacht.

G. Literaturverzeichnis

- 1.) Aisenberg, A.C., Long, J.C.: Lymphocyte surface characteristics in malignant lymphoma. Amer. J. Med. 58, 300-306 (1975)
- 2.) Aisenberg, A., Wilkes, B., Long, J., Harris, N.: Cell surface phenotype in lymphoproliferative disease. Amer. J. Med. Vol. 68, 206-213 (1980).
- 3.) Alexanian R.: Blood volume im monoclonal gammopathy. Blood Vol. 49, No. 2, 301-307 (1977).
- 4.) Alexanian, R., Balcerzak, S., Bonnet, J., Gehan, %, Haut, A., Hewlett, J., Monto, R.: Prognostic factors in multiple myeloma. Cancer 36, 1192-1201 (1975)
- 5.) Avrameas, S., Leduc, E.H.: Detection of simultaneous antibody synthesis in plasma cells and specialized lymphocytes in rabbit lymph nodes. J. exp. Med. 131, 1137-1168 (1970).
- 6.) Bagley, C., De Vita, V., Berard, C., Canellos, G.: Advanced lymphosarcoma: Intensiv cyclical combination chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. Ann. Intern. Med. 76, 227-234 (1972).
- 7.) Begemann, H.: Klinische und experimentelle Beobachtungen an immunisierten Lymphknoten. Schulz, Freiburg (1953)
- 8.) Begemann, H.: Praktische Hämatologie, 7. Aufl., Thieme, Stuttgart (1977)
- 9.) Begemann, H., Fink, U., Theml, H.: Kritische Anmerkungen zur Therapie der Lymphogranulomatose. Lymphknotentumoren: Pathophysiologie Klinik und Therapie/hrsg. von A. Stacher und P. Höcker (U. & Schw.) 187-191 (1979)

- 10.) Begemann, H., Rastetter, J., Fink, U.: Zur Klassifizierung der Lymphozyten. Med. Klin. 58, 706 (1963).
- 11.) Begemann, H., Rastetter, J., Kaboth, W.: Klinische Hämatologie. Thieme (Stuttgart) 1970).
- 12.) Binet, J., Leparrier, M., Dighiero, G. Charron, D., D'Arhis, Ph., Vaugier, G. Merle Beral, H., Natali, J., Raphael, M., Nizet, B., Follezou, J.: A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia. Cancer 40, 855-864 (1977).
- 13.) Björkholm, M., Holm, G., Mellstedt, H.: Immunological family studies in Hodgkin's Disease: is the immunodeficiency horizontally transmitted? Scand. J. Haematol. 20: 297-305 (1978)
- 14.) Blatrix, Ch., Fine, J., Yeme, D., et al.: Les formes tumorales de la macroglobulinémie de Waldenström. A propos d'un cas comportant deux localisations, orbitaire et hépatique. Sem. Hop. Paris 43, 2847-2851 (1973).
- 15.) Böyum, A.: Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Scand. J. clin. Lab. Invest. 21, Suppl. 97, 77-89 (1968).
- 16.) Bowdler, A.: Blood volume studies in patients with splenomegaly. Transfusion 10, 171-181 (1970).
- 17.) Braun-Falco, O., Burg, G., Schmoeckel, Ch.: Recent advances in the understanding of cutaneous lymphoma. Clin. a. Exp. Dermatol. 6, 89-109 (1981).
- 18.) Bremer, K.: Ätiologie und Pathogenese der Non-Hodgkin-Lymphome, Handbuch d. Inn. Med. II/5/ hrsg. von H. Begemann, Springer (Berlin, Heidelberg, New York) (1981).
- 19.) Bremer, K., Fliedner, T.M., Schick, P.: Kinetic differences of autotransfused ³H-cytidine labeled blood lymphocytes in leukemic and non-leukemic lymphoma patients. Europ. J. Cancer 9 113 (1973).

- 20.) Bremer, K., Schmalhorst, U., Grisar, T., Jansen, H., Mattheus-Selter, J., Brittinger, G.: Die prognostische Relevanz der verschiedenen Stadieneinteilungen und der Lymphozytenverdoppelungszeit bei der chron. lymphatischen Leukämie. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 86, 1072-1076 (1980).
- 21.) Brenner, F.: Zit. nach J. Weinreich und W.D. Krey: Makroglobulinämie Waldenström unter dem Bild einer lymphatischen Leukämie. Blut 17, 321 (1968).
- 22.) Brill, N.E., Baehr, G., Rosenthal, N.: Generalized giant lymph follicle hyperplasia of lymph nodes and spleen. A hitherto undescribed type. J. Amer. med. Ass. 84, 668-671 (1925).
- 23.) Brittinger, G., et al. (Kieler Lymphomgruppe): Grundlagen und bisherige Ergebnisse der prospektiven Studie der Kieler Lymphomgruppe über Non-Hodgkin-Lymphome. In: (Nr. 9)
- 24.) Brittinger, G., König, E.: Zur Klinik der Paraproteinämien. Schweiz. med. Wschr. 95, 1584 (1965).
- 25.) Brittinger, G., Musshoff, K., Bremer, K., Meusers, P.: Grundlagen und allgemeine Probleme der Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome. Internist 21, 493-501 (1980).
- 26.) Burg, G.: Moderne Diagnostik und stadiengerechte Therapie kutaner Lymphome. Fortschr. praktische Dermatol. Venerol. 9, 215-227 (1979).
- 27.) Carbone, P.P., Kaplan, H.S., Musshoff, K., Smithers, D.W., Tubiana, M.: Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. Cancer Res. 31, 1860-1861 (1971).
- 28.) Cohnen, G., Brouwers, H.-P., Brittinger, G.: Passagere monoklonale Makroglobulinämie nach Pockenschutzimpfung. Schweiz. med. Wschr. 106, 863-866 (1976).

- 29.) Cutler, S., Ederer, F.: Maximum utilization of the life table method in analyzing survival, J. Chron. Dis. 8, 699
- 30.) Dacie, J., Brain, M., Harrison, C., Lewis, S., Worlledge, S.: Non-tropical idiopathic splenomegaly ("Primary hypersplenism"): A review of ten cases and their relationship to malignant lymphomas.
Brit. J. Haematol. 17, 317-335 (1969)
- 31.) Dacie, J., Galton, D., Gordon-Smith, E., Harrison, C.
Brit. J. Haematol. 38, 185-193 (1978).
- 32.) Desforges, J., Rutherford, C., Piro, A.: Hodgkin's Disease. N. Engl. J. Med. Vol. 301, 1212-1222 (1979).
- 33.) Dighiero, G., Charron, D., Debre, P., Le Porrier, M., Vaugrier, Follezou, J., Degos, L., Jacquillat, C., Binet, J.: Individualization of pure splenic forms of chronic lymphocytic leukaemia (in Press).
- 34.) Evans, H., Butler, J., Jouness, E.: Malignant lymphoma, small lymphocytic type. Cancer 41, 1440-1455 (1978).
- 35.) Fateh-Moghadam, A.: Zur Diagnostik paraproteinämischer Hämoblastosen. Fortschr. Med. 94, 821-828 (1976).
- 36.) Fateh-Moghadam, A., Prechtel, K., Wolf-Hornung, B., Lamerz, R., Ehrhart, H.: Pulmonale Verlaufsform der Makroglobulinämie Waldenström. Dtsch. med. Wschr. 99, 87-90 (1974).
- 37.) Fink, U.: Vergleichende Untersuchungen über die cytochemischen Unterschiede von 2 Lymphozytensystemen beim gesunden und kranken Menschen. Inauguraldissertation 1966

- 38.) Froget, J., Pergola, F., Cachin, F.: Les formes gastriques de la maladie de Waldenström. *Ann. Gastroenterol. Hepatol.* 8, 311-316 (1972).
- 39.) Galton, D., Catovsky, D., Wiltshaw, E.: Clinical spectrum of lymphoproliferative diseases. *Cancer* 42, 901-910 (1978).
- 40.) Gérard-Marchant, R., Hamlin, I., Lennert, K., Rilke, F., Stansfeld, A.G., van Unnik, J.A.M.: Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet* 1974, II. pp. 406-408.
- 41.) Golde, D., Saxon, A., Stevens, R.: Macroglobulinemia and hairy-cell leukemia. *New Engl. J. Med.* 296, 92-93 (1977).
- 42.) Gutensohn, N., Cole, P.: Epidemiology of Hodgkin's disease in the young. *Int. J. Cancer* 19, 1208-1214 (1978).
- 43.) Hällén, J.: Frequency of "abnormal" serum globulins (M-components) in the aged. *Acta med. scand.* 173, 737 (1963).
- 44.) Hällén, J.: Discrete gammaglobulin (M-)components in serum. Clinical study of 150 subjects without myelomatosis. *Acta med. scand., Suppl.* 462, 1 (1966).
- 45.) Hansen, M.M.: Chronic lymphocytic leucemia. *Scand. J. Haemat., Suppl.* 18, (1973).
- 46.) Harwerth, H.G., Schmitt, H.E., Obrecht, P.: Akute und chronische Lymphadenose. In: *Handb. d. ges. Hämatologie*. Bd. IV. München: Urban & Schwarzenberg 1963.
- 47.) Hausen Zur, H.: Viral etiology of diseases of the hematopoietic system. *Rec. Res. Canc. Res.* 69, 1-6 (1979).
- 48.) Helmbrecht, J.: Katamnestische Untersuchungen zu Klinik und Prognose der chronischen lymphatischen Leukämie. *Inaugural-dissertation München* 1977.

- 49.) Heine, W.-D., Altmann, H.W.: Initiale Manifestation von Non-Hodgkin-Lymphomen (Kiel-Klassifikation) in der Leber, Lymphknotentumoren (hrsg. von A. Stacher und P. Höcker) (siehe Nr. 9)
- 50.) Heinz, R. et al.: Immunocytic Lymphoma, a clinical entity distinct from chronic lymphatic leukemia? Blut 1981 (in Druck).
- 51.) Hobbs, J.R.: Immunocytoma o'mice an' men. Brit. med. J. 1971, II, 67-72 (1971).
- 52.) Hougie, C.: The early diagnosis history of chronic lymphatic leucemia. Ann. intern. Med. 45, 39 (1956).
- 53.) Hurez, D., Flandrian, G., Preud'Homme, J.L., Seligmann, M: Unreleased intracellular monoclonal macroglobulin in chronic lymphocytic leukaemia. Clin. exp. Immunol. 10, 223-234 (1972).
- 54.) Kahler, O.: Zur Symptomatologie des multiplen Myeloms: Beobachtungen von Albumosurie. Prag. Med. Wschr. 14, 33-35 (1889)
- 55.) Kaiserling, E., Stein, H., Lennert, K.: Ig-M-producing malignant lymphoma without macroglobulinemia. Morphologic and immunological findings. Virchows Arch. B. 14, 1-18 (1973).
- 56.) Katayama, I., Finkel, H.E.: Leukemic reticuloendotheliosis. A clinicopathologic study with review of the literature. Amer. J. Med. 57, 115 (1974).
- 57.) Kim, H., Heller, P., Rappaport, H.: Monoclonal gammopathies associated with lymphoproliferative disorders: A morphologic study. Amer. J. clin. Path. 59, 282-294 (1973)
- 58.) Klaiber, H., Sulser, H., Rüttner, J., Kobler, E., Deyhle, P.: Das primäre maligne Lymphom des Magens. Schweiz. med. Wschr. 109, 668-675 (1979).

- 59.) Knospe, W.H., Loeb, V., Huguley, C.H.: Bi-weekly chlorambucil treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 33, 555 (1974).
- 60.) Krauss, S., Sokal, J.: Paraproteinemia in the lymphomas. *Am. J. Med.* 40, 400-413 (1966).
- 61.) Kundrat, H.: Über Lympho-Sarkomatosis. *Wien. klin. Wschr.* 6, 211 (1893).
- 62.) Leibetseder, F., Tuba, J.: Splenektomie bei Lymphomen. *Folia Haemat. (N.F.)*, 1, 116 (1956).
- 63.) Lennert, K.: Malignant Lymphomas, other than Hodgkin's disease, Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1978.
- 64.) Lukes, R.J.: Functional classification of malignant Lymphoma of Lukes and Collins, *Lymphoid Neoplasias I*, ed. by. G. Mathé, M. Seligmann, M. Tubrana, Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1978.
- 65.) Mackenzie, M., Brown, E., Fudenberg, H., et al: Waldenström's macroglobulinemia: Correlation between expanded plasma volume and increased serum viscosity. *Blood* 35, 394-408 (1970).
- 66.) Mackenzie, M., Fudenberg, H.: Macroglobulinemia: An analysis for forty patients. *Blood Vol.* 39, N. 6, 874-889 (1972).
- 67.) Mackenzie, M., Fudenberg, H., O'Reilly, R.: The hyperviscosity syndrome. I. In IgG myeloma. *J. Clin. Invest.* 49, 15-20 (1970).
- 68.) Maval, J., Auclerc, G., Denical, J., Weil, M., Jacquillat, C.: Etude rétrospective de 394 observations. *Ilème Congrès Français d' Hématologie. Le Touquet*, May 24-27 (1976).
- 69.) Mellstedt, H., Hammarström, S., Holm, G.: Monoclonal lymphocyte population in human plasma cell myeloma. *Clin. exp. Immunol.* 17, 371-384 (1974).

- 70.) Michaux, J.-J., Heremans, J.: Thirty cases of monoclonal immunoglobulin disorders other than myeloma or macroglobulinemia. A classification of diseases associated with the production of monoclonal-type immunoglobulins. *Amer. J. Med.* 46, 562 (1969).
- 71.) Moore, D., Migliore, P., Schullenberger, C., et al.: Monoclonal macroglobulinemia in malignant lymphoma. *Ann. Intern. Med.* 72, 43-47 (1970).
- 72.) Musshoff, K.: Strahlentherapie der Non-Hodgkin-Lymphome. *Internist* 21, 502-511 (1980).
- 73.) Orfanakis, N., Ostlund, R., Bishop, C., Athens, J.: Normal blood leukocyte concentration values. *Am. J. Clin. Pathol.* 53, 647-651 (1970).
- 74.) Pangalis, G., Nathwani, B., Rappaport, H.: Malignant lymphoma, well differentiated lymphocytic. Its relationship with chronic lymphocytic leukemia and macroglobulinemia of Waldenström. *Cancer* 39, 999-1010 (1977).
- 75.) Parkhouse, R.M.E., Askonas, B.A.: Immunoglobulin M biosynthesis. Intracellular accumulation of 7s subunits. *Biochem. J.* 115, 163-169 (1969).
- 76.) Pascucci, L.M.: Chronic leukemia: A statistical study of symptoms, duration of life and prognosis. *Radiology* 39, 75 (1942).
- 77.) Penn, J.: Leucemias and lymphomas associated with the use of cytotoxic and immunosuppressive drugs. *Rec. Res. Canc. Res.* 69, 7-14 (1979).
- 78.) Pfaffenbarger, R., Wing, A., Hyde, R.: Characteristics of youth predictive of adult-onset malignant lymphomas, melanomas, and leukemias: brief communication. *J. Natl. Cancer Inst.* 60, 89-92 (1978).

- 79.) Plenderleith, I.H.: Hairy cell leukemia. *Canad. med. Ass. J.* 102, 1056 (1970).
- 80.) Preud'Homme, J.L., Seligmann, M.: Surface bound immunoglobulins as a cell marker in human lymphoproliferative diseases. *Blood* 40, 777-794 (1972).
- 81.) Preud'Homme, J.L., Seligmann, M.: Immunoglobulins on the surface of lymphoid cells in Waldenström's macroglobulinemia. *J. clin. Invest.* 51, 701-705 (1972).
- 82.) Rai, K.R., Sawitzky, A., Cronkite, E.P., Chanana, A.D., Levy, R.N., Pasternack, B.S.: Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 46, 219-234 (1975).
- 83.) Rappaport, H.: Tumors of the Hematopoietic System. Atlas of Tumor Pathology, Sect. 3, Fasc. 8, Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology 1966.
- 84.) Rössle, R.:
Virchows Arch. 275, 310 (1929).
- 85.) Roulet, F.: Das primäre Retothelsarkom der Lymphknoten. *Virchows Arch. path. Anat.* 277, 15-47 (1930).
- 86.) Rudders, R.: B-Lymphocyte subpopulations in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Vol.* 47, 229-235 (1976).
- 87.) Rustizky, J. von: Das multiple Myelom. *Dtsch. Chir.* 3, 162-172 (1873).
- 88.) Rywlin, A., Civantos, F., Ortega, R., Dominguez, C.: Bone marrow histology in monoclonal macroglobulinemia. *Am. J. Clin. Pathol.* 63, 769-778 (1975).

- 89.) Saltzstein, S.: Pulmonary malignant lymphomas and pseudo-lymphomas. Classification, Therapy, and Prognosis. Cancer 16, 928-955 (1963).
- 90.) Schick, P., Theml, H., Kaboth, W., et al.: Einflüsse von extrakorporaler Blutbestrahlung und Milzbestrahlung auf in vitro markierte und autotransfundierte Blutlymphozyten von CLL-Patienten, in: (siehe Nr. 98)
- 91.) Schwarze, E., Radaskiewicz, Pulhern, G., Goos, M., Lennert, K.: Maligne und benigne Lymphome der Lid- und Orbitalregion. Virchow Arch. Path. Anat. Hist. 370, 85-96 (1976).
- 92.) Seiler, F., Sedlacek, H., Kanzy, E., Lang, W.: Über die Brauchbarkeit immunologischer Nachweismethoden zur Differenzierung funktionell verschiedener Lymphozyten. Behring Inst. Mitt. 52, 26-72 (1972).
- 93.) Smith, J., Gordon, J., Newell, D., Whisson, M.: The biosynthesis and characterization of unreleased IgM in a case of CLL. Brit. J. Haemat. 37, 217-222 (1977)
- 94.) Spengler, G.A., Roulet, D.L.A., Ricci, C., Schnider, U., Schoop, W., Kappeler, R., Riva, G.: Paraproteinämie bei chronischer Lymphadenose. Schweiz. med. Wschr. 91, 984 (1961).
- 95.) Stacher, A., Waldner, R., Theml, H.: Lymphoplasmozytoides Lymphom und chronische lymphatische Leukämie. Hämatologie und Bluttransfusion 18, 199-210 (1976).
- 96.) Steigleder, G.: Zur Pathogenese der kutanen malignen Lymphome und Pseudolymphome der Haut. Hautarzt Suppl. III, 29, 31-33 (1978).

- 113.) Videbaek, A.: On chronic lymphogenous leukemia in association with pronounced splenomegaly. Proc. europ. Soc. Haemat. 2, 922 (1963).
- 114.) Virchow, R.: Die krankhaften Geschwülste. Bd. 2, S. 567. Berlin: Hirschwald 1864/65.
- 115.) Waldenström, J.G.: Incipient myelomatosis or "essential" hyperglobulinemia with fibrinogenopenia - a new syndrome? Acta med. scand. 117, 216-247 (1944).
- 116.) Waldenström, J.G.: Die Makroglobulinämie. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 9, 586-621 (1958).
- 117.) Waldenström, J.G.: Monoclonal and Polyclonal Hypergamma-globulinemia. Clinical and Biological Significance. London: Cambridge University Press 1968.
- 118.) Waldenström, J.G.: Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. New York-London: Grune & Stratton 1970.
- 119.) Westerhausen, M.: Charakterisierung und Differenzierung der chronischen Lymphadenose nach klinischen, immunologischen und zytologischen Gesichtspunkten. Habilitationsschrift Freiburg (1972).
- 120.) Westerhausen, M., Oehlert, W.: Chronisches pluripotentielles immunproliferatives Syndrom. Dtsch. med. Wschr. 97, 1407 (1972).
- 121.) Weinreich, J., Krey, W.: Makroglobulinämie Waldenström unter dem Bild einer lymphatischen Leukämie. Blut 17, 321 (1968).
- 122.) Weisbrot, J.: Lymphomatoid granulomatosis of the lung, associated with a long history of benign lymphoepithelial lesions of the salinary glands and lymphoid interstitial pneumonitis. Amer. J. clin. Path. 66, 792-801 (1976)

- 123.) Winterbauer, R., Riggins, R., Griesmann, F., Dauermeister, D.: Pleuropulmonary manifestations of Waldenström's macroglobulinemia. *Chest*. 66, 368-375 (1974).
- 124.) Zulman, J., Jaffe, R., Talal, N.: Evidence that the malignant lymphoma of Sjögren's syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm. *N. Engl. J. Med.* 299, 1215-1220 (1978).

H. Abbildungsverzeichnis und Tabellen

Abb. 1	Kiel-Klassifikation maligner Non-Hodgkin-Lymphome	3
Abb. 2	Altersverteilung der Immunozytome im Vergleich zu einem CLL-Kollektiv	17
Abb. 3	Ann-Arbor-Klassifikation maligner Lymphome	36
Abb. 4	Klinische Stadieneinteilung der CLL nach Rai	50
Abb. 5	Lymphozytenanstieg bei leukämischem Verlauf ohne Therapie	53
Abb. 6	Verlauf hämatologischer Parameter Pat. 1	55
Abb. 7	Verlauf hämatologischer Parameter Pat. 4	56
Abb. 8	Verlauf hämatologischer Parameter Pat. 17	68
Abb. 9	Verlauf von abs. Granulozytenwerten und Gammaglobulinen bei an Infektkomplikationen verstorbenen Patienten	72
Abb. 10a/b	Überlebenswahrscheinlichkeit aller Fälle nach DA/DB	74/75
Abb. 11a/b	Überlebenswahrscheinlichkeit nach klinischem Manifestationstyp (DA/DB)	78
Abb. 12a/b	Überlebenswahrscheinlichkeit nach histologischem Subtyp (DA/DB)	79/80
Abb. 13a/b	Überlebenswahrscheinlichkeit korreliert zum Rai-Stadium (DA/DB)	81
Abb. 14a/b	Überlebenswahrscheinlichkeit korreliert zur Lymphozytenverdoppelungszeit	82/83
Abb. 15a/b	Überlebenswahrscheinlichkeit mit und ohne Paraproteinsekretion (DA/DB)	85
Abb. 16	Verlauf hämatologischer Parameter Pat. 33	131
Abb. 17	Verlauf hämatologischer Parameter Pat. 36	151
Abb. 18	Verlauf hämatologischer Parameter Pat. 37	155
Abb. 19	Verlauf hämatologischer Parameter Pat. 38	160
Abb. 20	Verlauf hämatologischer Parameter Pat. 40	168
Abb. 21	Verlauf hämatologischer Parameter Pat. 41	171
Abb. 22	Verlauf hämatologischer Parameter Pat. 44	182
Abb. 23	Verlauf hämatologischer Parameter Pat. 45	187
Abb. 24	Differenzierungsreihe der lymphatischen Stammzelle	225
Abb. 25	Milzzytologie bei Immunozytom (Pat. 33)	232
Abb. 26	Lymphoplasmozytoide Zelle im peripheren Blutbild (Pat. 36)	232

Tab. 1	Wohnorte der Patienten nach Einwohner- zahl	21
Tab. 2	Klinisches Beschwerdebild bei Erstunter- Suchung	23
Tab. 3	Knochenmarksbefall bei der zytologischen Auswertung	28
Tab. 4	Histologischer Subtyp und klinische Aus- prägung	31
Tab. 5	Paraproteine und histologische Sub- formen	33
Tab. 6	Histologie, immunhistologische Befunde und Paraprotein	34
Tab. 7	Absolute Lymphozytenzahlen und relativer Anteil atypischer Lymphozytenformen	39
Tab. 8a	Fälle mit Erhöhung des Anteils PAS - pos. Lymphozyten	43
Tab. 8b	Fälle mit Normal- und Grenzwerten in der PAS-Färbung der Blutlymphozyten	44
Tab. 9	Erythrozyten bei Erstaufnahme	46
Tab. 10	Thrombozyten bei Erstaufnahme	47
Tab. 11	Quantitative Verteilung der Immunglobuline	48
Tab. 12	Rai - Stadien bei Immunozytomen und einem Vergleichskollektiv CLL	51
Tab. 13A	Anamnestic Angaben, Symptome und Organ- befunde	89
Tab. 13B	Rotes und weißes Blutbild, Immunglobuline im Serum	91
Tab. 13C	Organ-Histologie und -Zytologie, Serum- Antikörperreaktionen	93
Tab. 13D	Therapie und Verlauf	95
Tab. 14	Kombinationsformen verschiedener Krankheits- parameter	101

